

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора медицинских наук, профессора Макаренко Татьяны Александровны на диссертацию Королевой Елены Георгиевны «Иммуногенетические параметры сывороточных концентраций ряда цитокинов у российских женщин европеоидного происхождения с миомой матки», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки)

**Актуальность избранной темы диссертации** не вызывает сомнения. Миома матки является самой распространенной доброкачественной опухолью у женщин, которая в настоящее время развивается во все более раннем возрасте, нанося вред не только качеству жизни в 30 - 40 % случаев, но и репродуктивному здоровью, что имеет огромное социальное значение. Наличие миоматозных узлов является основной причиной гинекологических и репродуктивных дисфункций, варьирующих от аномальных маточных кровотечений, анемии и болей в области таза до бесплодия, привычного невынашивания беременности и преждевременных родов. Диагноз «миома матки» требует диспансерного наблюдения, сопровождается коморбидностью и часто является показанием к гистерэктомии.

Несмотря на многочисленные клинические и научные исследования различных аспектов патогенеза миомы матки, тем не менее, на сегодняшний день у клиницистов не существует вариантов долгосрочного или неинвазивного лечения пациенток с миомой матки, как общепризнано, «из-за неполных знаний о молекулярных механизмах, лежащих в основе этиологии и прогрессирования миомы».

В связи с этим привлекает внимание роль конституциональных факторов в развитии миомы матки, проводятся популяционные исследования. Опубликованы данные о полиморфизме генов ряда факторов роста, цитокинов и хемокинов - сигнальных молекул, участвующих наряду с другими факторами в инициации и прогрессировании роста миоматозных узлов. Однако иммуногенетические исследования цитокинов и факторов роста у женщин с миомой матки единичны. В частности, изучена связь между полиморфизмом генов интерлейкинов и развитием миомы.

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Цель диссертации Е.Г. Королевой - выявление конституциональных предикторов миомы матки со

сравнительным анализом характера ассоциированности сывороточных концентраций цитокинов, регулирующих активность воспаления и ангиогенеза, со структурами регуляторных фрагментов соответствующих генов у пациенток европеоидного происхождения с миомой матки и у женщин без миомы.

Диссертационная работа выполнена на достаточном по количеству клиническом материале. Объектом исследования являлись 109 пациенток с миомой матки и контрольная группа из 92 практически здоровых женщин сопоставимого возраста и аналогичного европеоидного происхождения. Все женщины были тщательно обследованы с помощью клинических и инструментальных методов, а пациентки с миомой были по показаниям прооперированы автором (в объеме миомэктомии). Предмет исследования – образцы крови, изученные с помощью микроанализа, иммуноферментного и иммуногенетического исследования. Концентрации 24 цитокинов и хемокинов в сыворотке крови обследуемых оценивали методом проточной флюориметрии; генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов генов ряда цитокинов (SNP) проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Результаты тщательно обработаны с помощью методов статистического и корреляционного анализа. Выводы логично сформулированы и отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования.

**Достоверность и новизна полученных автором результатов.** У пациенток с миомой матки исследованы концентрации в сыворотке крови 24 сигнальных молекул, при этом были выявлены универсальные и специфичные для клинических проявлений отклонения в функционировании элементов цитокиновой сети, преимущественно принимающие участие в процессах воспаления и ангиогенеза. Наличие миомы матки у российских женщин европеоидного происхождения, родившихся и проживающих в Сибирском федеральном округе, сопровождается нарушением баланса цитокинов и хемокинов в сыворотке крови, отражающим системный характер нарушений в цитокиновой сети. При этом степень и характер выявленных нарушений зависят от наличия патологии эндометрия и количества миоматозных узлов. Установлено, что у пациенток с миомой матки в сыворотке крови в 5,2 раза повышено содержание провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в сочетании с менее выраженным повышением (в 1,3 раза) концентраций цитокинов с противовоспалительной активностью IL-4 и IL-10. Максимальные значения концентрации IL-1 $\beta$  и IL-6 выявлены у женщин с миомой матки и патологией

эндометрия. Содержание VEGF в сыворотке крови у пациенток с единичным миоматозным узлом было значимо меньше аналогичного показателя у женщин с множественными миоматозными узлами ( $p = 0,035$ ).

Впервые с помощью метода выделения максимальных взаимосвязей между признаками в корреляционном графе получены три варианта корреляционных плеяд: группа корреляционных отношений, общих для здоровых женщин и пациенток с миомой, представленных шестью парами положительных корреляций цитокинов и факторов роста (IL-1 – IL-6; IL-1 – IL-8; IL-4 – IL-10; IL-6 – IL-10; TNF- $\alpha$  – IL-1; TNF- $\alpha$  – IL-6) и две группы альтернативных корреляций, одна характерна только для здоровых женщин (IL-1 – IL-4; IL-1 – IL-10; IL-4 – IL-6; IL-4 – TNF- $\alpha$ ; IL-6 – VEGF; IL-10 – TNF- $\alpha$ ), а вторая специфична исключительно для пациенток с миомой (IL-6 – IL-8), TNF- $\alpha$  – IL-8 и IL-1 – VEGF.

Впервые изучен характер распределения полиморфных вариантов генов ряда исследованных цитокинов среди практически здоровых российских женщин и пациенток с миомой, 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 женщин с миомой ( $p = 0,0096$ ).

Для возможного использования в клинической практике при оценке информативности выявленных изменений автором впервые было 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 миомой ( $OR = 12,22$ ;  $p = 0,0003$ ). Специфичность выявления этого показателя составляет 100%, а величина прогностического коэффициента достигает 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 95 %. При этом среди негативно ассоциированных с миомой признаков таких показателей с сопоставимой информативностью и прогностической значимостью гораздо больше.

Эти результаты имеют не только фундаментальную, но и перспективную практическую значимость, позволяющую с высокой точностью прогнозировать

развитие миомы матки у женщин на основании иммуногенетического исследования. Данный подход позволит формировать группы риска, персонализировано на раннем доклиническом этапе прогнозировать наличие высокой степени вероятности развития миомы матки и направлять пациенток на углубленное инструментальное обследование матки, особенно при наличии семейного анамнеза, а также избирательно рекомендовать молодым женщинам не откладывать реализацию репродуктивных планов.

**Структура диссертации** Е.Г. Королевой соответствует высоким стандартам представления результатов научно-исследовательских работ. Диссертация изложена на 148 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 218 ссылок, из которых 193 - в зарубежных научных журналах.

В разделе «Введение» обоснована актуальность темы, аргументированы научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Содержание раздела «Обзор литературы» полностью соответствует теме диссертации, материалами обзора литературы обоснована необходимость проведения настоящего исследования. Полнота изложения материала подтверждает знание диссертантом современных научных данных по изучаемой проблематике. Глава «Материалы и методы» посвящена описанию использованных в работе методик. В материалах главы «Результаты» показано, что миома матки сопровождается значительным превышением содержания провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  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 взаимозависимых изменений состояния цитокиновой сети, находящейся под полигенным контролем. Среди цитокинов, однонуклеотидные полиморфизмы генов которых представлены в описываемой группе факторов риска развития миомы матки, присутствуют исключительно провоспалительные и проангиогенные, концентрации которых значительно повышены в сыворотке крови пациенток с миомой матки. Кроме того, разработан прогностический алгоритм, с помощью «обучающей выборки», позволивший по результатам исследования полиморфных вариантов генов цитокинов TNFA, IL-4 и IL-17 определить два наиболее значимых лабораторных показателя прогноза предрасположенности женщины к

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

В главе «Обсуждение» приведены результаты анализа полученных данных, проведено сопоставление их с имеющимися в настоящее время данными, опубликованными в мировой научной литературе. Выводы, основанные на результатах, обоснованы и четко сформулированы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Тема и содержание диссертационной работы Королевой Е.Г. полностью соответствуют паспорту специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки), а именно: 1. Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний. 4. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний. 6. Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

Материалы диссертации доложены на российских и международных конференциях. Результаты работы полностью опубликованы в 11 печатных работах, в том числе 10 статьях в научных журналах из перечня рецензируемых периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций: «Акушерство и гинекология» (4 статьи), «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины», «Сибирский научный медицинский журнал» и других.

**Оценка диссертационной работы.** Принципиальных замечаний по диссертации нет. Работа вызывает уважение и интерес, проведена на высоком методическом уровне. Однако возникли 2 вопроса, которые конкретизируют достижения работы:

1. Вами установлено значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6 в сыворотке крови пациенток с ММ, наиболее выраженное у пациенток с хроническим эндометритом. Считаете ли вы обоснованным применение противовоспалительной терапии в предоперационном и послеоперационном периодах у этих больных?

2. Ваши исследования не выявили зависимости концентраций цитокинов в сыворотке крови пациенток с ММ от таких клинических признаков, как возраст,

индекс массы тела, длительность заболевания, наличие спонтанных выкидышей, беременностей, родов и медицинских абортов в анамнезе. С чем вы это связываете?

### Заключение

Диссертация 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 - поиск прогностических конституциональных маркеров миомы матки в сибирской популяции российских женщин европеоидного происхождения, 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), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а Е.Г. Королева заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология (медицинские науки).

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой оперативной гинекологии  
Института последипломного образования  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный  
медицинский университет имени  
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава РФ,  
доктор медицинских наук по специальности  
14.01.01 - Акушерство и гинекология,  
профессор

24.04.2025

*Т.А. Макаренко*

**Макаренко Татьяна Александровна**

|                           |                                          |
|---------------------------|------------------------------------------|
| Подпись                   | <i>Макаренко Т.А.</i>                    |
| УДОСТОВЕРЯЮ:              |                                          |
| специалист отдела кадров: |                                          |
| <i>Росет</i><br>(подпись) | <i>Трушкова</i><br>(расшифровка подписи) |
| «24»                      | 04 20 25 г.                              |

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
Тел. +7(391)2469425; e-mail: makarenko7777@yandex.ru