

Отзыв на автореферат

**диссертационной работы Королевой Елены Георгиевны
на тему «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 темы данного диссертационного исследования определяется высокой медико-социальной значимостью проблемы пролиферативных заболеваний миометрия (миомы матки) в снижении качества жизни больных, высокой частоте болевого синдрома, кровотечений, нарушений функции соседних органов, бесплодия, репродуктивных потерь. Представленный автореферат Королевой Елены Георгиевны посвящен решению важной задачи современной гинекологии - выявлению конституциональных предикторов миомы матки в качестве признаков предрасположенности и резистентности российских женщин европеоидного происхождения к развитию данного заболевания. Важно отметить, что главный аспект этиологии миомы матки – инициатор роста опухоли – остается неизвестным, хотя существует ряд теорий туморогенеза. Автор подчеркивает, что в генезе заболевания правомочна концепция нарушения контроля за процессами пролиферации, дифференцировки, биосинтеза и связанных с ними воспалением, неоангиогенезом, васкулогенезом, ремоделированием внеклеточного матрикса и фиброгенезом, которые регулируются суперсемейством сигнальных биомолекул – цитокинами, хемокинами и ростовыми факторами, образующими сложную регуляторную сеть с аутокринными и паракринными связями. При этом интенсивность продукции цитокинов находится под генетическим контролем.

Королевой Е. Г. в работе четко сформулированы цель и задачи исследования, подробно представлена методология и дизайн исследования. Такой подход демонстрирует глубокое понимание диссертантом изучаемой проблемы и ее значимости в клинической практике.

Научная новизна диссертационной работы Королевой Е. Г. заключается в доказательстве нарушения баланса цитокинов и хемокинов в сыворотке крови российских женщин европеоидного происхождения, родившихся и проживающих в Сибирском федеральном округе, имеющих миому матки. Нарушения баланса цитокинов, согласно полученным автором результатам, сопровождается альтернативным характером воздействия на процессы воспаления и ангиогенеза, что свидетельствует о системном характере наруше-

ний 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 Королевой Е. Г. получены три варианта корреляционных плеяд: группа корреляционных отношений, общих для 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) и две группы альтернативных корреляционных графов, 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 (IL-6 – IL-8, TNF- α – IL-8 и IL-1 – VEGF). Автором впервые изучен характер распределения полиморфных вариантов генов ряда исследованных цитокинов среди практически здоровых российских женщин и пациенток с миомой матки, показавший значительные различия в распределении как генотипов, так и комбинированных генетических признаков в сопоставляемых группах женщин европеоидного происхождения. Практическая значимость исследования состоит в том, что выявленные диссертантом изменения ассоциируются с отклонениями в характере распределения SNP регуляторных участков генов анализируемых цитокинов, что свидетельствует о вкладе этих признаков в генетическую предрасположенность к развитию миомы матки у части женщин. Ряд иммуногенетических признаков, со значительной частотой выявляемых преимущественно у пациенток с миомы матки, обладает высокой информативностью и специфичностью, что может быть использовано в клинической практике для выработки персонализированных прогностических критериев предрасположенности женщин к развитию миомы.

Исследование Королевой Е. Г. выполнено на высоком методическом уровне, выводы и практические рекомендации сформулированы четко и основаны на результатах собственных исследований, а также согласуются с актуальными данными литературы. Выводы логично вытекают из содержания диссертационной работы, обоснованы с теоретических и практических позиций, соответствуют поставленным цели и задачам, отражают сущность всей исследовательской работы.

Практические рекомендации аргументированы, подкреплены результатами собственных исследований и включают в себя указание на необходимость изучения генетической предрасположенности к развитию миомы матки у женщин с семейным анамнезом заболевания, что позволит формировать группы риска, персонализированно на раннем доклиническом этапе прогнозировать наличие высокой степени вероятности миоматозного процесса и

направлять пациенток на углубленное инструментальное обследование матки.

Достаточный объем клинического материала, тщательный клинический анализ групп обследованных женщин и глубокое изучение большого числа привлеченных источников литературы; использование современных методических приемов и высокоинформативных методов иммунологии и молекулярной генетики; высокотехнологичного оборудования и адекватных критериев для статистической обработки полученных результатов, позволяют считать результаты, выводы и рекомендации, представленные в работе Королевой Елены Георгиевны, убедительными и обоснованными. Результаты исследования представляют интерес для научного сообщества и практического здравоохранения и могут быть использованы для проведения дальнейших научных изысканий.

Автореферат имеет все необходимые разделы, полностью отражает содержание диссертации. Принципиальных замечаний по содержанию, оформлению, объему материала, глубине его анализа, достоверности полученных результатов и выводов диссертационной работы нет.

По теме диссертации опубликовано 11 научных работ, в том числе 10 статей в научных журналах и изданиях, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 8 статей в журналах категории K1, входящих в список изданий, распределённых по категориям K1, K2, K3, 9 статей в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus и Web of Science. Результаты диссертационного исследования используются в лечебной и диагностической деятельности отделений клиники НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Таким образом, диссертационная работа Королевой Елены Георгиевны на тему «Иммуногенетические параметры сывороточных концентраций ряда цитокинов у российских женщин европеоидного происхождения с миомой матки» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - провести сравнительный анализ 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 для выявления конституциональных предикторов миомы матки, что имеет существенное значение для специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология. Научная работа соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней»

утвержденного Постановлением Правительства РФ «О порядке присуждения ученых степеней» от 24.09.2013 г №842, предъявляемым к диссертациям на сосикание учной степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Королева Е.Г., заслуживает присуждения учной степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

И. В. Игнатко

Подпись

д.м.н., профессора, член-корреспондента РАН, заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России Игнатко Ирины Владимировны заверяю

Ученый секретарь совета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им.И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), д.м.н., профессор

О.Н. Воскресенская

«14» апреля 2025 г.



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, тел.: 8 (499) 248-05-53, адрес эл. почты: rectorat@staff.sechenov.ru, адрес официального сайта организации <https://www.sechenov.ru>