

ОТЗЫВ

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

Лейомиома или миома матки (ММ) - доброкачественная моноклональная опухоль, происходящая из гладкомышечных клеток шейки или тела матки, одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у 20-40% женщин репродуктивного возраста. Самый важный аспект этиологии ММ - инициатор роста опухоли – остается неизвестным, хотя существуют целый ряд теорий туморогенеза. Одна из них подтверждает, что увеличение уровня эстрогенов и прогестерона приводит к росту митотической активности миоцитов с формированием узлов миомы, увеличивая вероятность соматических мутаций. Другая гипотеза предполагает наличие врожденной генетически детерминированной патологии миометрия у женщин, больных ММ, выраженной в увеличении количества эстрогеновых рецепторов в миометрии.

Однако, правомочна и еще одна концепция - дисрегуляция контроля за процессами пролиферации, дифференцировки, клеточного деления и связанных с ними процессов неоангиогенеза, васкулогенеза, активности воспаления, ремоделирования внеклеточного матрикса и фиброгенеза. Все эти процессы регулируются суперсемейством регуляторных биомолекул - цитокинами, хемокинами и ростовыми факторами, образующими сложную регуляторную сеть с аутокринными и паракринными связями; интенсивность продукции цитокинов находится под генетическим контролем. 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. ИФА выявил значительное превышение концентраций IL-1 β в сыворотке крови пациенток с ММ относительно здоровых женщин. Так, содержание этого цитокина в сыворотке крови пациенток составило 51,43 (39,66-62,50) пг/мл, что значительно превышает контрольные значения, полученные при исследовании сывороток крови здоровых женщин, как в исследованиях автора ($p < 0,001$), так и в работах других лабораторий при использовании тех же тест-систем фирмы «Вектор Бест». При исследовании сывороток крови здоровых женщин определены «нормативные значения» для данного цитокина - 9,00 (6,32-12,96) пг/мл. Клинико-иммунологический анализ всей группы обследованных пациенток с ММ выявил зависимость уровня концентрации IL-1 β в сыворотке крови от состояния эндометрия, установленного по результатам предоперационной гистероскопии. В группу пациенток с патологическими изменениями вошли женщины с установленными признаками хронического эндометрита, с полипами эндометрия и с гиперплазией эндометрия без атипии.

Более высокие значения концентрации IL-1 β выявляются в группе женщин с различными вариантами патологии эндометрия ($p = 0,049$), что очевидно, связано с развитием воспалительного процесса при патологических состояниях эндометрия. Хотя нельзя не отметить, что имеет место значительное увеличение концентрации этого

цитокина с провоспалительной активностью и при неосложненной ММ, что вероятно, характеризует повышенную пролиферативную активность самого миометрия.

Из представленных данных следует также, что изменение концентраций в сыворотке крови второго исследованного цитокина с провоспалительной активностью — IL-6, подчинены тем же закономерностям. Значительное возрастание концентрации данного регуляторного фактора во всей группе пациенток с лейомиомой ($p < 0,001$) максимально выражены среди пациенток с патологией эндометрия. Можно с уверенностью констатировать, что более чем 4-кратное превышение концентрации IL-6 в сыворотке крови пациенток над его содержанием в сыворотке крови здоровых женщин свидетельствует о нарастании провоспалительной активности обоих цитокинов при ММ.

Синхронность в изменениях концентраций обоих провоспалительных цитокинов в сыворотке крови подтверждается и результатами корреляционного анализа, показывающего наличие заметной положительной связи между концентрациями IL-1 β и IL-6, как у здоровых женщин ($r_s = 0,58$, $p < 0,01$), так и, особенно, у пациенток с ММ ($r_s = 0,63$, $p < 0,01$). Абсолютное содержание цитокинов с противовоспалительной активностью отличается от нормативных значений гораздо в меньшей степени. Концентрация IL-4 в сыворотке крови пациенток составляет 4,09 (2,36—6,94) пг/мл, что лишь незначительно, хотя и статистически значимо, превышает значения в сыворотке женщин без опухолевых процессов в матке. Эти данные подтверждаются и результатами исследований в других отечественных лабораториях, использующих реактивы фирмы АО «Вектор-Бест».

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 IL4-590 C/T, IL10-592 A/C, IL-10-1082 A/G в группе из 180 пациенток с ЛМ и репрезентативной группе сравнения из 98 здоровых российских женщин выявлено 129 признаков, различающихся между собой с достоверностью менее 0,05.

Анализ информативности этих признаков позволяет выявить группу показателей, частота которых среди здоровых женщин чрезвычайно низка или отсутствует, тогда как среди пациенток они распространены гораздо чаще. Величины показателя OR для этих признаков достигают двузначных величин, что делает их пригодными для использования в качестве персонализированных дополнительных лабораторных критериев прогноза предрасположенности женщины с таким вариантом цитокинового генома 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.

Заключение

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.

Научный руководитель ФГУП «Государственный
НИИ особо чистых биопрепаратов» ФМБА России
чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор


10.04.2025

А.С. Симбирцев

Подпись Руслан Семёнович Симбирцев
подпись
10.04.25



Федеральное государственное унитарное предприятие «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» Федерального медико-биологического агентства, 197110, г. Санкт-Петербург, Пудожская ул., 7, тел.: 8(812)4991638, e-mail: a.s.simbirtsev@hpb.spb.ru