

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, заслуженного
врача РФ, академика РАЕН, президента общероссийской общественной организации
«Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям» (РАГИН) Кира
Евгения Федоровича 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**

Актуальность избранной темы.

Широкая распространенность миомы матки среди женского населения большинства стран, включая Российскую Федерацию, недостаточная изученность этиологии и патогенеза доброкачественного опухолевого процесса в миометрии, тяжелые побочные эффекты лекарственной терапии, проводимой пациенткам по показаниям при симптомном течении, отсутствие предикторов развития заболевания в молодом возрасте, основанных на конституциональных данных, обосновывает актуальность избранной темы диссертационной работы Королевой Е.Г. и своевременности ее выполнения. Учитывая имеющиеся научные данные о тесной взаимосвязи распространенности миомы матки с этнической принадлежностью пациенток, представленная работа особенно актуальна для населения России, которое, в основном, состоит из представителей европеоидного и монголоидного происхождения.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Диссертационная работа отвечает критерию научной новизны. Автором убедительно показано, что миома матки у российских женщин европеоидного происхождения, родившихся и проживающих в Сибирском федеральном округе, сопровождается нарушением баланса цитокинов и хемокинов в сыворотке крови с противоположным вектором воздействия на ключевые аспекты патогенеза – воспаление и ангиогенез, что свидетельствует о системном характере нарушений в цитокиновой сети. Важно отметить, что степень и характер выявленных нарушений зависят от наличия патологии эндометрия и количества миоматозных узлов. С помощью метода выделения максимальных взаимосвязей между признаками при корреляционном анализе впервые получены три варианта взаимоотношений признаков: группа корреляционных отношений, общих для здоровых женщин и пациенток с миомой

матки, и две группы альтернативных, одна при этом характерна только для здоровых женщин. Впервые выявлены устойчивые позитивные связи гомозиготных генотипов TNF-238 GG и TNF-308 GG с IL17A-197 AA у пациенток с миомой матки относительно женщин контрольной группы.

Предпринята попытка разработать ранние прогностические (конституциональные) предикторы развития миомы матки. Так, при оценке предполагаемой информативности выявленных изменений для возможного использования в клинической практике автором 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 миомой матки ($OR = 12,22$; $p = 0,0003$). Специфичность выявления этого показателя составляет 100 %, а величина прогностического коэффициента достигает 13,3, что предполагает вероятность правильности прогноза 95 %.

Примененные в работе методики стандартизованы, проведены и оценены в строгом соответствии с действующими российскими и международными рекомендациями. Результаты исследования в полном объеме представлены в графиках и таблицах. Выводы и практические рекомендации диссертации вытекают из содержания работы, сформулированы четко и ясно. Результаты диссертационной работы Королевой Е.Г., положения и выводы соответствуют области исследования, в которой она проводилась.

Достоверность и новизна полученных автором результатов.

При иммуногенетическом обследовании 109 пациенток с миомой матки и 92 женщин из контрольной группы концентрации 24 цитокинов и хемокинов в сыворотке крови оценивали методом проточной флюориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе Bio-Plex Assay System (Bio-Rad, США). В других сериях исследования концентрации провоспалительных и противовоспалительных цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на анализаторе для планшетов EL × 800 (BioTek, Тайвань) стандартизованных наборов TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 и VEGF-A производства АО «Вектор-Бест» (Россия). Генотипирование однонуклеотидных полиморфизмов (SNP – single nucleotide polymorphism) TNF-863C/A, TNF-308G/A, TNF-238G/A, IL1B-31T/C, IL6-174C/G, IL8-251T/A, IL17A-197G/A в указанных полиморфных позициях проводили методом полимеразной цепной реакции (Real-Time ПЦР) на амплификаторе «ДТ-96» (ДНК-Технология). Стоит подчеркнуть небольшой, но важный для понимания раздел, освещающий многофакторные статистические анализы, используемые далее автором для получения результатов исследования. Обработку и статистический анализ результатов проводили с помощью многофункциональных программ – IBM SPSS Statistics 23,

SNPstats и Arlequin 3.5 с использованием стандартных методов генетико-статистического анализа.

Применение современных методов исследования позволило получить автору приоритетные результаты. Научная и практическая значимость диссертационной работы, выполненной Королевой Е.Г., заключается в том, что выявленные изменения концентраций цитокинов и хемокинов у пациенток с миомой матки носят системный характер и свидетельствуют о значительных и связанных с клиническими характеристиками (множественностью узлов и установленной с помощью биопсии патологией эндометрия) отклонениях в функционировании элементов цитокиновой сети, участвующих в процессах воспаления и ангиогенеза. Выявленные изменения ассоциируются с отклонениями в характере распределения однонуклеотидных полиморфизмов (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 миомой матки, обладает высокой информативностью и специфичностью, что может быть использовано в клинической практике для выработки персонализированных прогностических критериев предрасположенности женщин с отягощенным семейным анамнезом к развитию миомы матки.

Общая характеристика диссертации

Диссертация Е.Г. Королевой изложена на 148 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 218 источниками, из которых 193 в зарубежных изданиях, причем большинство за последние 5 лет. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 24 таблиц и 3 графических рисунков.

Во введении автором продемонстрирована актуальность исследуемой проблемы, что позволило сформулировать цель и задачи диссертационного исследования. Обоснованы научная новизна, теоретическая и практическая значимость и представлены основные положения, выносимые на защиту. Задачи, поставленные в работе, соответствуют заявленной цели.

Первая глава посвящена обзору литературы по теме диссертационного исследования. Литературные источники современные, соответствуют теме и направлению исследования. Анализ обзора литературных источников по изучаемой теме диссертации свидетельствует о глубоком понимании соискателем проблемы и логично подводит к обоснованию цели и задач

исследования. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, читается с интересом, глубоко освещает вопросы, касающиеся различных аспектов патогенеза миомы матки, участию в нем эндогенных регуляторов процессов воспаления, дифференцировки и пролиферации клеток миометрия. Наиболее полно изложены вопросы участия в этих процессах цитокинов, хемокинов и ростовых факторов; выполнен поиск опубликованных результатов по изучению генетической предрасположенности женщин к развитию миомы матки.

В заключении литобзора автор делает вывод о необходимости дальнейшей разработки клинических и генетических подходов к индивидуализации формирования групп повышенного риска развития миомы матки, формированию прогностических персонализированных критериев развития заболевания, пригодных для использования в клинической практике, учет которых позволил бы молодым женщинам разрабатывать собственную стратегию своевременного деторождения. Указанное заключение, подкрепленное тщательным анализом научной литературы, вполне логично обосновывает необходимость проведения настоящего диссертационного исследования, целью которого является разработка персонифицированного подхода к пациенткам на основе конституциональных факторов.

Во второй главе диссертации изложены материалы и методы исследования. Дизайн работы соответствовал проспективному когортному исследованию, набор пациентов проводился на протяжении ряда лет. Подробно представлена клиническая характеристика пациенток с миомой матки, которые были прооперированы автором. Проведено клиническое исследование и хирургическое лечение 109 пациенток в возрасте от 23 до 61 лет с диагнозом «миома матки» (D25 по МКБ-10). Критериями включения в исследование были диагностические критерии, сформулированные в «Клинических рекомендациях «Миома матки».

В клиническом статусе пациенток, результаты иммуногенетического исследования которых вошли в основную группу, учитывались следующие признаки: возраст, индекс массы тела, показатели цикла, гормональная терапия до операции, общее количество беременностей, количество родов, медицинских абортов, выкидышей, внематочных беременностей, количество миоматозных узлов, локализация и размеры узлов, кровоток в узлах (индекс резистентности), состояние эндометрия / эндоцервикса, наличие хронического эндометрита, полипов эндометрия, гиперплазия эндометрия без атипии, наружного генитального эндометриоза, аденомиоза, бесплодия, кисты яичника, доброкачественного новообразования яичника, параовариальной кисты, дисплазии шейки матки, аномалии развития матки; данные общего анализа крови. Всем пациенткам по показаниям проведена миомэктомия

лапароскопическим доступом без осложнений в послеоперационном периоде. Контрольную группу формировали из 92 женщин аналогичного возраста без миомы матки и других гинекологических заболеваний в стадии обострения, что было установлено в рамках ежегодных профилактических осмотров на основе клинического и инструментального обследования.

Третья глава посвящена изложению полученных результатов. Результаты проведенного исследования показывают значительные изменения таких значимых параметров функционирования цитокиновой сети, как концентрации исследуемых цитокинов в сыворотке крови при миоматозной трансформации миометрия. Миома матки сопровождается значительным (в разы) повышением концентраций цитокинов в кровеносном русле, что существенным образом влияет на характер функциональных связей в исследованном фрагменте общей цитокиновой сети, что наглядно иллюстрируется изменениями в корреляционном графе с выделением двух альтернативных ортогональных групп корреляционных плед, выявляемых у здоровых женщин и у пациенток с миомой матки.

При исследовании особенностей распределения и структуры отдельных генотипов и полилокусных комбинаций 10-ти полиморфных позиций генов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов автором были проанализированы 2 402 комплексных генотипа, представленных комбинациями из 2–8 полиморфизмов генов цитокинов, 587 из которых оказались статистически значимыми. При сопоставлении выявленных частот комбинированных генетических признаков в сравниваемых группах с наличием или отсутствием миомы матки, выявлены две группы показателей. Одна из этих групп с преимущественной частотой распространена среди пациенток с миомой матки (позитивные ассоциации с патологией - в количестве 10 биомаркеров из 587), тогда как другая группа распространена лишь среди женщин с отсутствием миоматозных узлов (негативные ассоциации с заболеванием в количестве 577 биомаркеров).

В результате проведенного исследования автору удалось выявить две альтернативные группы комплексных иммуногенетических маркеров, позволяющих стратифицировать группу здоровых женщин по признаку «предрасположенности или резистентности» к развитию миомы матки. Одни здоровые женщины, имеющие в своем генотипе гомозиготные варианты AA гена IL17A в точке полиморфизма -197 G/A изолировано или в комплексе с генотипом GG гена TNF, являются условно, так сказать «компрометированными» по наличию высокого риска развития миомы. Тогда как группа женщин, в генотипе которых присутствует гетерозиготный 94 вариант GA гена IL17A в сочетании с SNP ряда других исследованных вариантов генов провоспалительных цитокинов может быть отнесена к группе устойчивых к развитию миомы матки.

Обсуждение результатов исследования представляет собой анализ собственных данных в сопоставлении с материалами отечественной и зарубежной литературы. Создается целостная картина диссертационного исследования, от фундаментального подхода с конечной практической реализацией полученных результатов, что является несомненным достоинством работы.

Диссертация завершается 5 выводами и 2 практическими рекомендациями. Выводы сформулированы логично, хорошо обоснованы, соответствуют цели, задачам и положениям, выносимым на защиту. Предложенные практические рекомендации позволят персонифицировать подход к формированию групп высокого риска развития миомы матки, что особенно актуально в случаях наличияотягощенного семейного анамнеза.

Работа написана хорошим литературным языком, с логичным изложением материала. Качество изложения текстового и наглядного материала высокое.

Итоги выполненной автором работы полностью отражены в опубликованных статьях, изложены в выступлениях на научных конференциях. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ: в том числе 10 статей в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертационных исследований. Результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Диссертационная работа Королевой Е.Г. является завершенным исследованием, выполненным на актуальную для акушерства и гинекологии тему. Выводы работы вытекают из поставленных задач и полностью соответствуют представленному фактическому материалу. Публикации автора с достаточной полнотой отражают все основные положения диссертации. Диссертационную работу Королевой Е.Г. по актуальности, практической значимости, новизне и методологическому подходу к решению поставленных задач можно оценить положительно.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет. При этом работа не лишена отдельных недостатков, в основном связанных со стилистическими погрешностями, которые не влияют на общую положительную оценку диссертации. Имеется несколько вопросов к диссертанту. В частности,

1. Ваше исследование посвящено пациенткам с миомой матки европеоидного происхождения. Можно ли эти результаты использовать в группах пациенток иного этнического происхождения, проживающих в России и для женского населения всех регионов страны?

2. Согласно Вашим данным, наиболее информативными генетическими признаками

предрасположенности женщин к развитию миомы матки являются комбинации однонуклеотидных полиморфизмов генов двух – трех провоспалительных цитокинов. Анализировались ли Вами комбинации, состоящие из большего количества однонуклеотидных полиморфизмов генов цитокинов?

Заключение

Диссертационная работа Королевой Елены Георгиевны на тему: «Иммуногенетические параметры сывороточных концентраций ряда цитокинов у российских женщин европеоидного происхождения с миомой матки», выполненная под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Коненкова Владимира Иосифовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором содержится решение задачи - разработка персонализированных прогностических критериев предрасположенности части российских женщин к развитию миомы матки, что имеет значение для развития акушерства и гинекологии.

Диссертация выполнена на высоком методическом уровне, отличается научной новизной, имеет практическую ценность и 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 её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

президент РАГИН, заслуженный деятель наук РФ,
заслуженный врач РФ, профессор, академик РАЕН
доктор медицинских наук по специальности
Акушерство и гинекология 14.01.01 и 03.00.07 Микробиология

«30» апреля 2025 г.



Кирилл Евгений Федорович

Общероссийская общественная организация «Российская ассоциация по генитальным инфекциям и неоплазиям», 121165, г. Москва, Кутузовский проспект, д. 35.

Тел. +7 (985) 188 87 86; e-mail: profkira33@gmail.com; info-ragin@mail.ru