

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук профессора, профессора кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Шалиной Раисы Ивановны на диссертационную работу Милеевой Полины Леонидовны: «Молекулярно-генетические аспекты функционирования клеток моноцитарно-макрофагального ряда при беременности, осложненной задержкой роста плода», представленную на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01. - «Акушерство и гинекология».

Актуальность выполненной работы

Медицинская и социальная значимость задержки роста плода не вызывает сомнения в виду того, что данное осложнение вызывает множество негативных последствий для здоровья ребенка. В большинстве случаев, терапия, проводимая у женщин с задержкой роста плода, оказывается недостаточно эффективной, в связи с тем, что в основе структурных изменений лежит сформировавшаяся - хроническая плацентарная недостаточность. Согласно литературным данным в настоящее время нет единой теории, объясняющей этиологию развития данного осложнения беременности. Одной из множества причин развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода является изменение баланса цитокиновой сети. Наиболее значимым цитокином в плане регуляции иммунного ответа является IL-10, способствующий пролонгированию и физиологическому течению беременности. Согласно современным представлениям большое значение приобретают работы, посвященные изучению полиморфизма генов, имеющие потенциальную ценность для диагностики заболеваний на доклинической стадии. Различные полиморфные варианты генов, контролирующие защитные реакции организма, могут определять силу и направленность воспалительного ответа, а также характер специфических иммунных реакций. Среди зарубежной и отечественной литературы встречаются единичные публикации, посвященные изучению полиморфизма гена IL-10 при невынашивании беременности, но отсутствуют работы, посвященные изучению полиморфизмов при задержке роста плода. В связи с этим вопросы ранней диагностики задержки роста плода на основании изучения полиморфизма генов IL-10 являются чрезвычайно

важными для прогнозирования развития тяжелых форм данного осложнения беременности и ранних сроков родоразрешения. Следовательно, уточнение факторов риска, особенностей полиморфизма генов *IL-10* у пациенток с задержкой роста плода являются несомненно актуальными.

Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных в диссертации

Задачи диссертации сформулированы чётко и лаконично. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Поставленные задачи раскрывают основные направления исследования. Положения выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют цели и задачам. Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений ввиду достаточного количества клинического материала (209 беременных), использования современных методов статистического анализа. Полученные результаты всесторонне проанализированы автором и сопоставлены с литературными данными. Практические рекомендации изложены доступно и четко, внедрены в ряде лечебных учреждений г. Иваново и могут применяться в широкой клинической практике.

Научная новизна исследования

Новизна исследования несомненна. Автором установлены особенности генотипа беременных женщин с задержкой роста плода, проживавших на территории Центрального федерального округа России по полиморфизмам гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A. Определено, что присутствие в генотипе беременной женщины аллеля гена *IL-10* (-1082)A/A является фактором риска развития задержки роста плода II-III степени. Диссертантом установлено, что рождение ребенка с задержкой внутриутробного роста ассоциируется с низким уровнем продукции и секреции *IL-10* на системном и локальном уровнях. Показано, что в случае эффективной терапии задержки роста плода I степени, диагностированной при беременности, отмечается высокое содержание *IL-10* в сыворотке периферической крови. Автором впервые установлена взаимосвязь между особенностями генотипа по полиморфизмам гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A, а также продукцией и секрецией *IL-10* моноцитами и децидуальными макрофагами при синдроме задержки роста плода у беременных женщин: присутствие в генотипе женщины низкофункциональных аллелей гена *IL10* (-1082)A и (-592)A сочетается со сниженной продукцией и секрецией *IL-10*. Диссертантом впервые показано, что присутствие в генотипе женщины низко функционального аллеля гена *IL10* (-1082)A в гомо- и гетерозиготном состоянии в сочетании с фактом курения при беременности является фактором риска задержки роста плода вне

зависимости от степени данной патологии (патент на изобретение №2646505 от 5.03.18).

Практическая значимость работы

Автором были расширены представления о патогенезе развития задержки роста плода с учетом полиморфизмов гена *IL-10* G(-1082)A, C(-592)A, продукции и секреции IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами. Согласно данным, полученных автором произведено ранжирование факторов риска развития задержки роста плода в современных условиях. Установлено, что наиболее значимыми факторами риска являются миома матки при беременности, хронический пиелонефрит, заболевания щитовидной железы, операции на органах брюшной полости в анамнезе, курение, вегетативная дисфункция по гипертоническому типу, наличие задержки роста плода у предыдущих детей, привычное невынашивание беременности ранних сроков, медицинские аборт, предшествующие данной беременности, вегетативная дисфункция по гипотоническому типу. На основании полученных данных автором дополнена схема патогенеза развития плацентарной недостаточности и задержки роста плода. Полученные результаты используются в учебном процессе на кафедре акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. А предложенный способ выявления наследственной предрасположенности к развитию задержки роста плода у курящих женщин нашел свое применение в работе акушерской клиники, женской консультации №1 на базе ФГБУ "Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 182 страницах машинописного текста и хорошо иллюстрирована. Работа построена в традиционном стиле и содержит введение, обзор литературы, главу материалов и методов, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы и практические рекомендации. Список литературы содержит 121 отечественный и 143 зарубежных источников. Знакомство с главой обзора литературы дает право заключить, что соискатель всесторонне проанализировал причины формирования и развития данного осложнения беременности, а также методы диагностики и тактику ведения пациенток с задержкой роста плода.

В главе «Материалы и методы исследования» подробно описаны методы использованные автором.

Наиболее интересным представляется раздел, посвящённый собственным исследованиям. В разделе проводится подробная клиническая характеристика обследованных женщин. Автором определены предрасполагающие факторы риска формирования и развития задержки роста плода у женщин при беременности. Выявлены наиболее характерные патологические состояния у новорожденных, рожденных с задержкой роста плода. Исходно автором проанализирована продукция и секреция IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами в зависимости от степени выраженности задержки роста плода на момент обследования и в зависимости от исхода беременности. С целью понимания одного из патогенетических звеньев развития задержки роста плода и выявления генетически детерминированного фактора риска задержки роста плода автором выявлены частоты генотипов по полиморфизму гена *IL-10* G(-1082)A и C(-592)A. Автором была выявлена зависимость внутриклеточной продукции и секреции IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами, от наличия низко функционального аллеля гена *IL-10* -1082A и -592A при беременности осложненной задержкой роста плода. Выявлено, что наличие низко функционального генотипа *IL-10* (-1082)G/A или *IL-10* (-1082)A/A у курящих женщин является критерием прогноза развития задержки роста плода на этапе предгравидарной подготовки и на ранних сроках гестации. Обсуждение результатов написано лаконично, с учетом современного состояния вопроса.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам.

По материалам диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 4 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Автореферат полностью отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Принципиальных замечаний к работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Милеевой Полины Леонидовны на тему: «Молекулярно-генетические аспекты функционирования клеток моноцитарно-макрофагального ряда при беременности, осложненной задержкой роста плода», выполненная под руководством доктора

медицинских наук Бойко Елены Львовны и доктора медицинских наук, профессора Сотниковой Натальи Юрьевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по выявлению новых патогенетических механизмов формирования задержки роста плода с учетом особенностей полиморфизма гена IL-10, внутриклеточной продукции и секреции данного цитокина на системном и локальном уровне и разработке нового способа прогнозирования данного осложнения беременности, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменением от 28.08.2017 г. № 1024), представленным к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор Милеева Полина Леонидовна достойна степени кандидата наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Раиса Ивановна Шалина

Подпись д.м.н., профессора Шалиной Р.И. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, доцент



Милушкина Ольга Юрьевна

117869, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
Телефон: 8(495)434-14-22
E-mail: rsms@rsms.ru

«06» 04 _____ 2020г.