

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет имени
А.И. Евдокимова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
д.м.н., профессор

Н.И. Крихели

« 11 » _____ 2020

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

**о научно-практической значимости диссертационной работы Милеевой
Полины Леонидовны на тему: «Молекулярно-генетические аспекты
функционирования клеток моноцитарно-макрофагального ряда при
беременности, осложненной задержкой роста плода», представленной на
соискание учёной степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.01. – акушерство и гинекология**

Актуальность выполненной работы.

Одним из наиболее частых перинатальных осложнений при беременности является задержка роста плода, частота которой колеблется от 5% до 24%. В 75% случаев до рождения задержка роста плода остается не выявленной, данный диагноз ставиться ретроспективно у беременных с низким риском его развития. Большинство ученых рассматривают данное осложнение беременности, как мультифакториальное заболевание, являющееся результатом совместного действия генетических факторов матери и плода, а также факторов окружающей среды. Часть факторов риска развития задержки роста плода связана с нарушением в работе иммунной системы беременной женщины, в том числе с содержанием и продукцией противовоспалительного цитокина интерлейкин-10 (IL-10) в периферической крови женщины.

В последнее десятилетие наибольшую значимость приобретают работы, посвященные изучению полиморфизма генов, которые имеют

потенциальную ценность для диагностики заболеваний, приводящих к ухудшению качества жизни. Среди зарубежной и отечественной литературы встречаются единичные публикации, посвященные изучению полиморфизма гена IL-10 при невынашивании беременности. Изучение особенностей полиморфизма генов IL-10 у пациенток с задержкой роста плода, в том числе, в зависимости от степени задержки роста плода, позволит уточнить представления об иммунных аспектах патогенеза данного осложнения беременности и разработать ранние критерии прогнозирования данной патологии плода.

Выше изложенное послужило основанием к проведению данного диссертационного исследования, целью которого явилось разработка новых критериев прогнозирования у женщин задержки роста плода на основании выявления особенностей полиморфизма гена IL-10, внутриклеточной продукции и секреции данного цитокина моноцитами и макрофагами децидуальной оболочки.

Для решения поставленной цели диссертантом были поставлены четыре конкретные задачи, решённые в ходе проведения собственных исследований с использованием высокоинформативных методов.

Научная новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором получены данные, имеющие важное теоретическое и практическое значение.

Впервые выявлены особенности генотипа по полиморфизмам гена IL-10 G(-1082)A и C(-592)A, заключающиеся в различной частоте встречаемости аллелей у беременных женщин с задержкой роста плода, проживавших на территории Центрального федерального округа России.

Выявлено, что присутствие в генотипе беременной женщины аллеля гена IL10 (-1082)A в гомозиготном состоянии является фактором риска развития задержки роста плода II-III степени.

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.

Впервые установлена взаимосвязь между особенностями генотипа по полиморфизмам гена IL10 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.

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.

Полученные результаты дополнили и расширили существующие теоретические представления о патогенезе развития задержки роста плода и был разработан новый прогностический критерий данной патологии.

Избранные методологические подходы отвечают цели и задачам диссертационной работы. Использованные методики современные, исследование проведено на достаточном материале. Для выполнения поставленных задач автором были обследованы 209 беременных женщин в сроке гестации 26-39 недель. Обследование было комплексным и включало клинические, иммунологические (оценка внутриклеточной продукции моноцитами и децидуальными макрофагами IL-10; определение уровня IL-10 в сыворотке крови и супернатантах 24-часовых культур моноцитов периферической крови и макрофагов децидуальной оболочки; аллельные варианты гена IL-10 (аллели G(-1082)A, C(-592)A) методы исследования. Статистический анализ проводился с использованием компьютерных программ, что позволяет считать научные положения, выводы и рекомендации обоснованными, достоверно установленными фактами.

Диссертация построена по традиционному плану и содержит введение, обзор литературы, три главы собственных исследований, обсуждение, выводы, практические рекомендации.

Значение полученных результатов для практики

В клиническую практику предложен новый способ прогнозирования задержки роста плода у курящих женщин, основанный на выявлении генотипов IL-10(-1082)A/A или IL-10-(1082)G/A (патент на изобретение №2646505 от 5 марта 2018 года "Способ выявления наследственной предрасположенности к развитию задержки роста плода у курящих женщин").

Получены данные о ранжировании факторов риска развития задержки роста плода в современных условиях. Наиболее значимыми факторами риска являются миома матки при беременности (OR=2,06), хронический пиелонефрит (OR=2,04), заболевания щитовидной железы (OR=2,00), операции на органах брюшной полости в анамнезе (OR=1,95), курение (OR=1,91), вегетативная дисфункция по гипертоническому типу (OR=1,86), наличие задержки роста плода у предыдущих детей (OR=1,86), привычное невынашивание беременности ранних сроков (OR=1,80), медицинские аборт, предшествующие данной беременности (OR=1,75), вегетативная дисфункция по гипотоническому типу (OR=1,53).

Материалы диссертации прошли широкую апробацию.

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, в том числе 4 – в журналах, включённых в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации научных результатов диссертаций, из них – один патент на изобретение.

Рекомендации по использованию результатов исследования

Результаты исследования, выводы и практические рекомендации могут быть использованы в работе женских консультаций и акушерских стационаров. Предложенный способ выявления наследственной предрасположенности к развитию задержки роста плода у курящих женщин нашел свое применение в работе акушерской клинике и женской

консультации №1 на базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы исследования 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.

Ознакомление с диссертацией, авторефератом и опубликованными работами создаёт впечатление о диссертанте как о конструктивно мыслящем научном работнике, способном самостоятельно решать поставленные задачи и интерпретировать достижения науки в избранном направлении.

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 содержатся новое решение научно-практической задачи: уточнены патогенетические механизмы формирования задержки роста плода на основании изучения полиморфизмов гена IL-10 A-1082G и A-592C и продукции и секреции IL-10; разработан новый прогностический критерий развития задержки роста плода у женщин, что имеет существенное значение для акушерско-гинекологической службы и соответствует требованиям пункта 9 «Положение о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 28.08.2017 г. № 1024),

предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а автор Милеева Полина Леонидовна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв обсуждён на заседании кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Протокол № 3 от « 10 » марта 2020г.

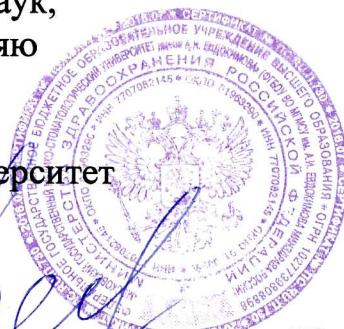
Профессор кафедры репродуктивной
медицины и хирургии факультета
дополнительного профессионального
образования ФГБОУ ВО
«Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор

Кузьмин Владимир Николаевич

« 10 » 03 2020г

Адрес: 127473, г. Москва,
ул. Делегатская, д.20, стр.1
Телефон: 8(495) 609-67-00
E-mail: vnkuzmin@rambler.ru

Подпись доктора медицинских наук,
профессора Кузьмина В.Н. заверяю
Учёный секретарь ФГБОУ ВО
«Московский государственный
медико-стоматологический университет
имени А.И. Евдокимова»
Минздрава РФ,
доктор медицинских наук,
профессор



Васюк Юрий Александрович

« 10 » 03 2020г