

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

по диссертационной работе Милевой Полины Леонидовны на тему «Молекулярно-генетические аспекты функционирования клеток моноцитарно-макрофагального ряда при беременности, осложненной задержкой роста плода», представленной к защите в диссертационный совет Д 208.028.01 ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология

1. Актуальность темы исследования.

В условиях неблагоприятной демографической ситуации, проблема плацентарной недостаточности и задержки роста плода остается одной из самых актуальных и социально значимых в практическом акушерстве. Частота ее встречаемости в структуре перинатальной заболеваемости и смертности за последнее десятилетие не имеет тенденции к снижению и составляет 22%. Рождение малых и маловесных детей к гестационному возрасту ведет впоследствии к отставанию их физического и умственного развития, а также к повышению соматической и инфекционной заболеваемости в первые годы жизни. В настоящее время многие вопросы, посвященные изучению этиологии и патогенеза задержки роста плода остаются не до конца изученными, спорными и противоречивыми. В связи с этим уточнение механизмов патогенеза, факторов риска, поиск новых методов прогнозирования и ранней диагностики данного осложнения беременности, оценки вероятности его развития еще до наступления беременности позволит, начиная с этапа прегравидарной подготовки женщинам из группы высокого риска проводить профилактические мероприятия.

Плацентарная недостаточность и задержка роста плода имеют полиэтиологичную природу. Данное осложнение беременности может развиваться на любом гестационном сроке вследствие сочетания нескольких патогенетических процессов, в том числе, свою роль может сыграть и генетическая предрасположенность. Так, при формировании плацентарной недостаточности наблюдаются нарушения процессов пролиферации и апоптоза клеток трофобласта и баланса про- и противовоспалительных

цитокинов. Одним из регуляторных цитокинов, контролирующих эти процессы, является IL-10.

Автор исследования предлагает актуальный подход к решению существующей проблемы прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода путем установления особенностей продукции и секреции регуляторного цитокина IL-10 клетками моноцитарно-макрофагального ряда, с учетом особенностей полиморфизма гена *IL-10*, отвечающего за продукцию данного цитокина, у женщин с задержкой роста плода.

Таким образом, учитывая не только медицинскую, но и высокую социальную значимость решаемой проблемы, работа, несомненно, является актуальной в научном плане и своевременной для практического здравоохранения.

Цель исследования представлена четко и представляет выявление особенностей полиморфизма гена IL-10, внутриклеточной продукции и секреции данного цитокина моноцитами и макрофагами децидуальной оболочки у женщин с задержкой роста плода, на основании чего разрабатываются новые критерии прогнозирования данного осложнения беременности

2. Новизна исследования и полученных результатов, их достоверность

Научная новизна исследования очевидна. Автором получены данные, имеющие важное теоретическое и практическое значение.

В диссертационной работе были установлены особенности полиморфизма гена IL-10 G(-1082)A и C(-592)A, у беременных женщин. В результате исследования был выявлен новый фактор риска задержки роста плода II-III степени - присутствие в генотипе женщины аллеля гена IL10 (-1082)A в гомозиготном состоянии.

Диссертантом впервые установлена взаимосвязь между особенностями полиморфизма 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 ассоциируется со сниженной продукцией и секрецией IL-10 на системном и локальном уровнях и с рождением ребенка с задержкой внутриутробного роста.

Впервые выявлено, что присутствие в генотипе женщины низкофункционального аллеля гена *IL-10* (-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, доказана диагностическая значимость этого показателя для прогнозирования данного осложнения беременности.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом клинических обследований 209 беременных женщин в сроке гестации 26-39 недель (108 женщин, беременность которых осложнилась ЗРП и 101 беременная женщина без признаков ЗРП на момент обследования) и использованием современных методов исследования. Обоснованность научных положений, рекомендаций и достоверность результатов исследований подтверждаются корректно подобранной статистической и математической обработкой полученных результатов.

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

Поставленные диссертантом цель и задачи исследования полностью решены. Степень обоснованности научных положений, их достоверность и новизна подтверждаются результатами проведенных исследований, выводами и практическими рекомендациями. Высокий методический уровень исследования позволяет считать итоги работы Милеевой П.Л. аргументированными и достоверными.

4. Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования

В результате проведенного исследования уточнены факторы риска задержки роста плода в современных условиях, что позволят сформировать группу риска среди общей популяции беременных женщин.

Акушерской практике предложен новый способ прогнозирования задержки роста плода у курящих женщин, основанный на выявлении генотипов гена *IL-10* (-1082)A/A или (-1082)G/A (патент на изобретение №2646505 от 5.03.18).

Применение данного метода позволит сформировать группу высокого риска на развитие задержки роста плода еще на этапе прегравидарной подготовки или на ранних сроках беременности, что позволит проводить тщательный контроль за внутриутробным состоянием плода и

профилактическое лечение, направленное на улучшение трансплацентарной перфузии.

Полученные автором результаты можно применять в практической деятельности родовспомогательных учреждений, внедрять в учебный процесс ВУЗов в качестве информационно-образовательной программы. Материалы исследования могут быть использованы при проведении семинарских занятий и чтении лекций студентам, ординаторам и специалистам со средним и высшим медицинским образованием по соответствующим разделам акушерства.

5. Общая характеристика работы

Диссертационная работа Милеевой П.Л. построена по традиционному плану. Она состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 41 полноценными таблицами и 29 рисунками, используемая литература современна и включает 264 источника, в том числе 143 источника зарубежной литературы.

В работе представлен глубокий анализ литературы по теме научного исследования, представлены современные положения о механизмах развития задержки роста плода. Дана широкая клиническая характеристика обследованных женщин. В главах, посвященных собственным исследованиям, автор наглядно представляет полученные данные, на основании использования современных методов вариационной статистики убедительно обосновывает тот факт, что развитие плацентарной недостаточности и задержки роста плода у беременных ассоциировано с низкой продукцией и секрецией IL-10 моноцитами и децидуальными макрофагами, наличием в генотипе у основной части женщин с задержкой роста плода низкофункциональных аллелей *IL10* -1082A и -592A, что патогнетически обосновано. Также в работе показана плейотропность генотипа с низкофункциональным аллелем *IL10* -1082A, в зависимости от одного из основных факторов риска - табакокурения.




Основные положения диссертации полно отражены в 19 печатных работах(из них 4 - в журналах, рекомендуемых ВАК РФ для публикаций научных результатов диссертаций). Результаты работы широко обсуждались на конференциях различного уровня.

6. Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации и соответствует её содержанию, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями

7. Заключение о соответствии диссертации критериям «Положения о присуждении ученых степеней»

Таким образом, диссертационная работа Милеевой Полины Леонидовны на тему «Молекулярно-генетические аспекты функционирования клеток моноцитарно-макрофагального ряда при беременности, осложненной задержкой роста плода», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в которой содержится решение важной научной задачи - по выявлению новых представлений о патогенезе задержки роста плода и её раннего прогнозирования при беременности, основанного на установлении особенностей аллельных вариантов гена IL-10 и его синтеза, что имеет большое значение для науки и практического здравоохранения. Работа полностью соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменением от 28.08.2017 г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а автор Милеева П.Л. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология.

<p>Официальный оппонент главный врач Акционерного общества «Европейский Медицинский Центр» 125040, г. Москва, ул. Правды, 15 стр.1 Тел. 8(499)490-93-90 E-mail: kan-med@mail.ru</p>	
<p>доктор медицинских наук, профессор 14.01.01 - акушерство и гинекология</p>	<p>Кан Наталья Енкиновна «30» марта 2020</p>
<p>Подпись д.м.н., профессора Н.Е. Кан заверяю, руководитель кадрового администрирования Акционерного общества «Европейский Медицинский Центр»</p>	  <p>Щелковая Оксана Владимировна</p>