

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, директора института онкогинекологии и маммологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Левона Андреевича Ашрафяна на диссертационную работу Гуторовой Дины Сергеевны на тему: «Рецепторы эндометрия и моноклеаров периферической крови в патогенетическом обосновании ведения пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Гуторовой Дины Сергеевны посвящена исследованию патогенетических механизмов развития пролиферативных процессов эндометрия у пациенток периода постменопаузы.

Актуальность проблемы не вызывает сомнений в связи с неуклонным ростом рака эндометрия. Среднегодовой темп прироста данного злокачественного новообразования составляет 2,11% по данным на 2019г. И это происходит, не смотря на повышение качества диагностики, скрининговых обследований населения, изменений в подходах к лечению пролиферативных процессов эндометрия.

При всей очевидности основных моментов патогенеза пролиферативных процессов эндометрия у ряда больных в постменопаузальном периоде патогенетическое гормональное лечение не всегда успешно. Это создает необходимость дальнейшего поиска предикторов эффективности.

В работе Гуторовой Д.С. изучено изменение гормональной чувствительности не только ткани эндометрия, где показано повышение пролиферативного потенциала, но и моноклеарной фракции периферической крови, как основного фактора противодействия

пролиферации. Это может создать предпосылку к персонализированному подходу в терапии.

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

Размеры выборки и методический подход, средства современной статистической обработки полученных данных подтверждают достоверность полученных результатов. В исследование было включено 92 пациентки с различными типами пролиферативных процессов эндометрия. Проводили исследование двух вариантов образцов: удаленной ткани эндометрия и периферической крови. Экспрессию генов рецепторов эстрадиола и прогестерона изучали методом ПЦР в реальном времени. На основании полученных результатов автором дополнительно проведено экспериментальное исследование дифференциального влияния прогестерона и мифепристона на мононуклеары больных с патологией эндометрия и здоровых женщин.

Выводы и практические рекомендации, предложенные автором, логично вытекают из полученных результатов и методов статистической обработки материала.

Научная новизна и практическая значимость

Научная новизна исследования обусловлена полученными результатами:

- определена связь уровня экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и мононуклеарной фракции периферической крови с видом патологии эндометрия
- выявлено совпадение профилей экспрессии генов рецепторов ER α и PRA в ткани эндометрия и в мононуклеарах, являющихся основными факторами пролиферации и противодействия ей

-отмечено синхронное снижение экспрессии рецепторов ER α и PRA при аденокарциноме эндометрия, что автор интерпретирует как потерю чувствительности опухолевой ткани к гормональному и иммунному влиянию

- в моноклеарной фракции периферической крови диагностировано повышение экспрессии ER α , mER, PRA при атипичной гиперплазии эндометрия. Автор обосновывает это как подавляющее действие эстрогенов и прогестерона на иммунокомпетентные клетки и рассматривает в качестве одного из механизмов патогенеза пролиферативных процессов эндометрия.

-обоснована необходимость определения рецепторного статуса эндометрия перед назначением гормональной терапии.

Общая характеристика и содержание работы

Диссертация построена по монографическому типу и состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, списка условных обозначений, библиографии. В работе указаны ссылки на 264 источника литературы, из них 39 работы отечественных и 225 - зарубежных авторов.

Во введении приводятся доводы актуальности темы исследования, указаны цели и задачи исследования. Кратко описаны научная новизна, положения, выносимые на защиту.

В литературном обзоре описаны исследования патогенеза пролиферативных процессов эндометрия в историческом аспекте. Приведены современные данные изменения рецепторного статуса эндометрия при раке тела матки и у здоровых женщин. Подробно описаны функции подтипов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и в клетках моноклеарной фракции периферической крови. Указана распространенность каждого типа рецептора в разных иммунокомпетентных клетках.

В главе материалы и методы автор приводит подробные клинические данные обследованных больных. В исследование включено 92 пациентки с различными вариантами пролиферативных процессов эндометрия (полип,

гиперплазия без и с атипией, высоко- и умереннодифференцированная аденокарцинома). Для проведения лабораторных исследований использованы образцы биоптатов эндометрия и периферической крови, из которой выделяли моноклеарную фракцию. В качестве основного метода исследования использована ПЦР в реальном времени для определения уровня экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона. Подробно описана методика эксперимента, в котором проводилась инкубация моноклеаров больных с патологией эндометрия и здоровых с прогестероном и мифепристоном. Исследование проводили с целью определения влияния указанных гормональных веществ на уровень экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона. Для обработки полученных данных использованы современные статистические методики.

В четвертой главе подробно описаны полученные результаты. Показан более высокий уровень экспрессии ER β (в 12,3 и 2,5 раза,) PR-A (в 15,1 и 6,3 раза), PR-B (в 7,9 и 1,8 раз), mPR (в 16,9 и 12,5 раза) в ткани гиперплазии эндометрия без и с атипией в сравнении с контрольной группой и низкий ER α (в 28-17 раз соответственно) в сравнении с показателями в ткани аденокарциномы эндометрия. В моноклеарах при железисто-фиброзном полипе выявлен высокий уровень ER α (в среднем в 6,8 раз), mER (в 3,1 раза), mPR (в 11,2 раза); при атипической гиперплазии эндометрия - ER α (в 13,4 раз), mER (в 2,9 раз), PR-A (в 3,7 раз), при аденокарциноме эндометрия - низкий уровень ER β (в 5,4 раз). Отмечено совпадение рецепторного профиля ER α и PR-A в ткани эндометрия и моноклеарах. Автор акцентирует внимание на пациенток с аденокарциномой эндометрия, объясняя полученные результаты как ускользание опухолевой ткани от гормонального и иммунного надзора. В эксперименте описано позитивное действие мифепристора на моноклеары. Это обусловлено снижением чувствительности иммунокомпетентных клеток к подавляющему влиянию эстрогенов и прогестерона.

В главе обсуждение автор интерпретирует полученные результаты, проводит сравнение с литературными источниками. На основании полученных данных предлагает новые механизмы патогенеза пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе.

Выводы и клинические результаты логично вытекают из полученных результатов и полностью соответствуют цели и задачам исследования. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным объемом выборки и современным методам статистической обработки.

Опубликованные работы и автореферат полностью передают суть работы. Диссертация и автореферат оформлены в соответствии с требованиями ВАК РФ. Диссертация соответствует паспорту специальностей 3.1.4 - Акушерство и гинекология, 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология и выполнена с соблюдением принципов доказательной медицины.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Гуторовой Дины Сергеевны на тему «Рецепторы эндометрия и моноклеаров периферической крови в патогенетическом обосновании ведения пациенток с пролиферативными процессами эндометрия в постменопаузе», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4 - Акушерство и гинекология, 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология является законченной научно-квалификационной работой, содержит решение актуальной для гинекологии проблемы патогенеза пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе и выбора методов лечения.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа Гуторовой Дины Сергеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положение о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской

Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции Постановления Правительства Российской Федерации №335 от 21.04.2016, №748 от 02.08.2016, №650 от 29.05.2017, №1168 от 01.10.2018). Гуторова Дина Сергеевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Директор института онкогинекологии и маммологии
федерального государственного бюджетного
учреждения «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук по специальности
14.01.01 – Акушерство и гинекология
академик РАН, профессор



Левон Андреевич Ашрафян

«23» декабря 2021 г.

Подпись академика РАН, д.м.н., профессора Ашрафяна Л.А. **заверяю**

Ученый секретарь ФГБУ НМИЦ «АГП
им. В.И. Кулакова» Минздрава России
кандидат медицинских наук, доцент



Станислав Владиславович Павлович

федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И.
Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
почтовый адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4,
телефон: +7(495) 531 44 44, e-mail: secretariat@oparina4.ru