

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Елены Николаевны Якушевой 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

Диссертационная работа Гуторовой Дины Сергеевны посвящена актуальной теме поиска механизмов патогенеза пролиферативных процессов эндометрия, включая злокачественные новообразования, у пациенток периода постменопаузы. Заболеваемость раком эндометрия в России неуклонно растет, поэтому разработка патогенетических подходов к лечению пролиферативных процессов эндометрия как фоновых процессов не теряет актуальности. Несмотря на активное и многолетнее изучение проблемы, многие механизмы развития патологии эндометрия и их злокачественная трансформация у пациенток этой возрастной группы остаются неясными. Изучаются изменения рецепторного статуса эндометрия и участие иммунной системы в указанной патологии. В последние годы активно исследуется влияние активации определенных типов рецепторов эстрадиола и прогестерона моноклеаров периферической крови на их функцию. Однако преобладающее большинство данных работ было выполнено на образцах крови здоровых доноров, нередко без учета пола и возраста.

В связи с вышеизложенным изученные в данной работе различия в экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и в моноклеарной фракции периферической крови у пациенток в зависимости от вида патологии эндометрия потенциально открывают новые патогенетические механизмы развития пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе и возможные подходы к их лечению, что и определяет актуальность исследования.

Обоснованность и достоверность основных положений и выводов диссертации

Для обоснования актуальности темы исследования автором проведен подробный анализ научной литературы, сопоставлены результаты российских и зарубежных исследований по соответствующей тематике.

Объем выборки и методы современной статистической обработки данных определяют достоверность полученных результатов. Работа проведена на большом клиническом материале: образцах ткани эндометрия и моноклеарной фракции периферической крови (МНФК) 92 пациенток. Изучалась экспрессия генов рецепторов эстрадиола - ER α , ER β , прогестерона - PRA, PRB, мембранные и ядерные подтипы рецепторов, что существенно увеличивает объем выполненного исследования. Экспериментальная часть проведена на достаточном количестве образцов моноклеарной фракции периферической крови больных с патологией эндометрия и здоровых женщин.

Выводы, положения, выносимые на защиту и рекомендации основаны на полученных результатах, логичны и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Таким образом, достаточное количество наблюдений, использование широкого арсенала современных методов исследования (изучения экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона методом ПЦР в реальном времени), применение методических подходов, соответствующих решаемым задачам, использование адекватных методов статистической обработки данных свидетельствует о достоверности полученных результатов и выводов.

Научная новизна работы

Автором выявлено совпадение рецепторного профиля ER α и PRA как основных факторов пролиферации и ее подавления, при сравнительном анализе данных экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и в моноклеарной фракции периферической крови. При аденокарциноме эндометрия наблюдались низкие показатели экспрессии указанных генов рецепторов.

Установлены высокие показатели экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона (ER α , mER, PRA) в моноклеарной фракции периферической крови у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия периода постменопаузы.

Показано, что мифепристон в эксперименте угнетает экспрессию рецепторов эстрадиола и прогестерона в моноклеарной фракции периферической крови у пациенток периода постменопаузы с железисто-фиброзным полипом эндометрия.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования обусловлена выявлением и детализацией патогенетических механизмов развития пролиферативных заболеваний эндометрия, которые связаны с его рецепторным статусом (разными подтипами рецепторов эстрадиола и прогестерона) в сопоставлении с аналогичными рецепторами моноклеарной фракции периферической крови, клетки которой реализуют иммунные механизмы данной патологии.

Установленные особенности и закономерности позволяют в клинической практике назначать патогенетически обоснованную терапию пролиферативных заболеваний эндометрия в период постменопаузы и выработать новые подходы к их лечению.

В работе обоснована необходимость диагностики уровня экспрессии подтипов рецепторов эстрадиола и прогестерона, что потенциально может повлиять на выбор варианта эффективной эндокринотерапии. Определены перспективы дальнейшего исследования и разработки в качестве

лекарственного средства селективного лиганда рецептора эстрадиола типа бета.

Содержание и оформление диссертационной работы

Работа выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11-2011, изложена на 169 страницах компьютерного текста, построена по традиционной схеме и состоит из введения, литературного обзора, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы, включающего 264 источника, из них 39 - отечественных и 225 - иностранных авторов. Диссертационная работа иллюстрирована 8 таблицами и 36 рисунками.

Обзор литературы раскрывает основные научные позиции по тематике исследования, включая нерешенные вопросы, и обосновывает актуальность данной работы.

В главе «Материалы и методы» автор приводит клиническую характеристику пациенток. В исследование включены 92 женщины с пролиферативными процессами эндометрия (железисто-фиброзный полип, гиперплазия без атипии, атипическая гиперплазия, умереннодифференцированная и высокодифференцированная аденокарцинома). Объектом изучения были образцы удаленной ткани эндометрия и периферической крови, из которой выделяли мононуклеары. В качестве метода исследования была выбрана ПЦР в реальном времени для определения уровня экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона. Эти методы описаны кратко. Статистический анализ включал адекватные способы обработки полученных данных.

Третья глава посвящена описанию результатов собственных исследований. В ткани эндометрия был получен достоверно более высокий уровень экспрессии ER β (в 12,3 и 2,5 раза,) PRA (в 15,1 и 6,3 раза), PRB (в 7,9 и 1,8 раз), mPR (в 16,9 и 12,5 раза) при гиперплазии эндометрия с атипией и без неё по сравнению с контрольной группой (железисто-фиброзный полип) и

снижение ER α (в 28 - 17 раз соответственно) при атипической гиперплазии и аденокарциноме. В моноклеарной фракции периферической крови определен высокий уровень ER α (в среднем в 6,8 раза), mER (в 3,1 раза), mPR (в 11,2 раза) при железисто-фиброзном полипе; ER α (в 13,4 раза), mER (в 2,9 раза), PRA (в 3,7 раза) при атипической гиперплазии эндометрия, и при аденокарциноме эндометрия наблюдался низкий уровень ER β (уменьшение 5,4 раза) по сравнению с группой здоровых женщин. Автор отмечает синхронное снижение уровней экспрессии ER α и PRA в ткани эндометрия и моноклеарной фракции периферической крови при аденокарциноме эндометрия, что интерпретирует как отсутствие чувствительности опухоли к гормональному и иммунному контролю. В исследовании *ex vivo* у пациенток с патологией эндометрия получено потенциально необходимое снижение экспрессии генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в моноклеарах при инкубации с мифепристоном, что может рассматриваться как патогенетическое обоснование фармакологической стратегии в гормонотерапии.

Четвертая глава посвящена обсуждению полученных результатов, где автор обосновывает и интерпретирует их, подробно сравнивая с ранее проведенными исследованиями. Полученные данные потенциально определяют возможность новых патогенетических подходов к лечению пролиферативных процессов эндометрия.

Анализ полученных результатов позволил диссертанту сформулировать выводы, подтвержденные материалами исследования. Практические рекомендации представляются обоснованными.

Содержание автореферата отражает структуру, научные результаты и выводы диссертации. Текст автореферата оформлен в соответствии с требованиями ВАК Минобрнауки России.

Материалы диссертации опубликованы в 6 работах, из них 2 - в журналах, входящих в базу данных Scopus, 1 - в рецензируемом научном издании, рекомендованном ВАК Минобрнауки России.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет. Есть ряд замечаний по оформлению работы. Структура оглавления включает только 4 главы, без деления на разделы (подглавы), хотя в самом тексте они есть. Раздел 3.3 главы 3 «Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия и в моноклеарной фракции периферической крови при пролиферативных заболеваниях у пациенток постменопаузального периода» состоит из 1 абзаца, стоило ли тогда его выделять? Раздел 3.4.2 называется «Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в ткани эндометрия у пациенток постменопаузального периода с умереннодифференцированной аденокарциномой эндометрия в зависимости от длительности постменопаузы, характера сопутствующей патологии и количества внутриматочных вмешательств в анамнезе», а в тексте и таблицах рассматриваются указанные параметры в зависимости от наличия патологии эндометрия в анамнезе, а не от количества внутриматочных вмешательств. Список литературы составлен по порядку цитирования (это более привычно для журнальных статей), но, видимо, характерно для научной школы, которую представляет автор. Указанные замечания, стилистические погрешности и опечатки не влияют на научно-практическую ценность работы. В плане дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Определялся ли уровень половых гормонов у женщин? Если да, то как он соотносился с экспрессией генов рецепторов эстрадиола и прогестерона?
2. Можно ли с уверенностью судить об уровне рецептора по показателю экспрессии его м-РНК?
3. Почему не был выполнен корреляционный анализ показателей, хотя в выводе 3 говорится об их синхронном снижении?

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» является завершенной научно-квалификационной работой,

в которой содержится решение актуальной научной задачи выбора адекватных методов лечения пролиферативных процессов эндометрия у пациенток постменопаузального периода, имеющей существенной значение для гинекологии, фармакологии, клинической фармакологии, что соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, а ее автор, 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.

Заведующий кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук (14.03.06 – Фармакология,
клиническая фармакология), профессор



Якушева Елена Николаевна

Подпись Е.Н. Якушевой заверяю:
проректор по научной работе и инновационному развитию
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
д.м.н., профессор



И.А. Сучков

« 14 » 12 2021 г.

390026 г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
Телефон/Факс: (4912) 97-18-01
Эл.почта: rzgmu@rzgmu.ru

