

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.058.08 НА БАЗЕ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ПО
ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА
НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 26.05.2025 г. № 5

О присуждении Манукян Лиане Микаеловне ученой степени кандидата медицинских наук.

Диссертация «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом» по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология принята к защите 03.03.2025г., протокол № 4, диссертационным советом 21.2.058.08 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (приказ № 1233 от 12.10.2015 г.), адрес: 117513, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, стр. 6.

Соискатель Манукян Лиана Микаеловна, 1986 года рождения, в 2012 году окончила государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по специальности «Лечебное Дело».

С 2015 г. по 2018 г. являлась очным аспирантом кафедры репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (в настоящее время – кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

С 2021 по 2024гг. работала в АО «ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДСИ», в настоящее время работает врачом акушером-гинекологом в клинике «Семейный доктор».

Диссертация выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на кафедре репродуктивной медицины и хирургии факультета дополнительного профессионального образования (в настоящее время кафедра акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации).

Научный руководитель:

Адамян Лейла Вагоевна – д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины лечебного факультета научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Официальные оппоненты:

Ярмолинская Мария Игоревна – д.м.н., профессор, профессор РАН, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии

имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, отдел гинекологии и эндокринологии, заведующая отделом. Дан положительный отзыв на диссертацию. Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. В отзыве содержатся вопросы, которые не являются принципиальными и не снижают значимость работы, а только подчеркивают интерес к ней. В ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Зуев Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра акушерства и гинекологии № 1, профессор кафедры. Дан положительный отзыв на диссертацию. Замечаний по структуре, оформлению диссертации и автореферата нет. В отзыве содержатся вопросы, на которые в ходе дискуссии были даны исчерпывающие ответы.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского (ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского), в своем положительном заключении о научно-практической ценности диссертационной работы Манукян Л.М., подписанном Зароченцевой Ниной Викторовной, доктором медицинских наук, профессором РАН, заместителем директора по науке (ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского) и утвержденном Шмаковым Романом Георгиевичем – доктором медицинских наук, профессором, профессором РАН, директором (ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского), (протокол № 3.2.1. от 22 апреля 2025 г.) указала, что диссертационная работа Манукян Лианы Микаеловны «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология, выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора, академика РАН Адамян Лейлы Вагоевны, является завершенной научно-квалифицированной работой, которая содержит новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии по оптимизации алгоритма диагностики и ведения пациенток с аденомиозом, что способствует персонификации тактики ведения и лечения пациенток.

Научная новизна, достоверность и объективность материалов исследования, практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Манукян Лианы Микаеловны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г., от 02.08.2019 г. № 748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Соискатель имеет 5 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссии Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

В статьях отражены результаты обзора литературы по актуальности, распространенности, по основным механизмам развития аденомиоза, так же изучены маркеры инвазии, пролиферации, ангиогенеза и их роль в прогрессировании аденомиоза, так же результаты собственных клинических и иммуногистохимических исследований.

Общий объем публикаций составил 2,60 печатных листа и содержит 80% авторского вклада. Оригинальность работы, определенная по системе «Антиплагиат», составляет 77, 58%.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Манукян, Л. М. Клинико-морфологическая оценка пациенток с аденомиозом: собственные данные / Л. М. Манукян, К. С. Маилова, А.

- А. Степанян // Проблемы Репродукции. – 2024. – Т. 30, № 2. – С. 130–135.
2. Манукян, Л. М. Экспрессия моззина, p21-активированной киназы 4 (PAK4), матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-9) и CD34 в эутопическом и эктопическом эндометрии при аденомиозе / О. В. Зайратьянц, Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, Д. В. Калинин, К. Н. Арсланян // Архив патологии. – 2018. – № 6. – С. 14–21.
 3. Манукян, Л. М. Участие ERM-белков в регуляции клеточного цитоскелета и роль белка моззин в патогенезе аденомиоза (обзор литературы) / Л. В. Адамян, Л. М. Манукян, О. В. Зайратьянц, К. Н. Арсланян, О. Н. Логинова // Лечащий Врач. – 2020. – № 12. – С. 54–58.

На диссертацию и автореферат поступили положительные отзывы от:

Козаченко Ирины Феликсовны – доктора медицинских наук, ведущего научного сотрудника гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Гаспарян Сусанны Арташесовны – доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», в которых отражено основное содержание диссертационной работы, актуальность и научная новизна, практическая значимость проведенного исследования.

Выбор официальных оппонентов обосновывается тем, что доктор медицинских наук, профессор Зуев Владимир Михайлович и доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН Ярмолинская Мария Игоревна являются ведущими специалистами в области диагностики и лечения эндометриоза, известными своими работами по тематике, представленной к защите диссертации.

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского (ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В.И. Краснопольского) известен своими исследованиями и публикациями, близкими по теме диссертации, способен оценить научную новизну и практическую значимость полученных результатов данной диссертации и дал свое согласие.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана новая научная концепция, позволяющая оптимизировать тактику ведения пациенток с аденомиозом на основании уровня экспрессии маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (MMP2, MMP9, Pak4, Moezin, CD34)

предложена оригинальная научная гипотеза о роли молекулярно-биологических маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза в активации и прогрессировании заболевания, подтверждая тот факт, что изучаемые маркеры являются одними из основных точек сигнальных путей, и их резкое повышение приводит к инвазии эндометрия в миометрий

доказана перспективность использования новых идей в науке и практике, в частности, в определении экспрессии маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (MMP2, MMP9, Pak4, Moezin, CD34) у пациенток с аденомиозом с целью подтверждения активации очагов аденомиоза и прогрессирования заболевания, выборе тактики ведения пациенток

введены новые маркеры, связанные с активацией и прогрессированием заболевания, новые методы диагностики и тактики ведения пациенток с аденомиозом.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказано положение, что выраженность болевого синдрома не зависит от стадии распространения аденомиоза, выраженность клинических проявлений аденомиоза сопровождается повышенной экспрессией маркеров инвазии,

пролиферации и ангиогенеза (MMP2, MMP9, Pak4, Moezin, CD34) в эутопическом эндометрии

применительно к проблематике диссертации результативно использованы методы (клинических, клинико-лабораторных и инструментальных), а также специальные методы – иммуногистохимическое исследование маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (MMP2, MMP9, Pak4, Moezin, CD34) в эутопическом и эктопическом эндометрии пациенток с аденомиозом и в эутопическом эндометрии пациенток без аденомиоза; постановку иммуногистохимических реакций после высокотемпературного восстановления антигенных детерминант в РТ-модуле для термической обработки парафиновых срезов (ThermoScientific, UK) осуществляли в аутостейнере Thermo Scientific (UK), согласно протоколам, прилагаемым фирмами-изготовителями к моно- и поликлональным антителам. Для визуализации реакций применяли готовую тест-систему Histophine (NichireiCorp., Япония) с универсальными вторичными антителами, мечеными хромогеном (3,3'-диаминобензидином)

изложены аргументы, свидетельствующие о целесообразности иммуногистохимического исследования маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (MMP2, MMP9, Pak4, Moezin, CD34) в эутопическом эндометрии в качестве диагностических и прогностических маркеров при аденомиозе

раскрыты новые существенные молекулярно-биологические маркеры, которые могут помочь в определении активации и прогрессировании аденомиоза и оптимизации тактики ведения пациенток

изучены корреляционные связи маркерами инвазии, пролиферации и ангиогенеза и клиническими проявлениями аденомиоза

проведена модернизация алгоритма ведения больных с аденомиозом, позволяющая персонифицировать ведение и лечение пациенток.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

разработан и внедрен в практическую деятельность гинекологического отделения ГБУЗ ГKB №15 им. О. М. Филатова ДЗМ (г. Москва) научно-обоснованный алгоритм прогнозирования течения аденомиоза

материалы диссертации внедрены в учебный процесс студентов 4, 5, 6 курсов, а также курсов повышения квалификации на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России

определены медианные показатели экспрессии маркеров аденомиоза моззина, PAK4, MMP-2, MMP-9 и CD34 в образцах эутопического и эктопического эндометрия и в образцах эутопического эндометрия у пациенток без аденомиозом

установлено, что иммуногистохимическое исследование маркеров инвазии и пролиферации в эндометрии пациенток с аденомиозом может быть использовано как для ранней диагностики аденомиоза, так и для определения прогноза его течения

представлен алгоритм оптимизированного ведения больных с аденомиозом на основании учета экспрессии маркеров инвазии и пролиферации в эутопическом эндометрии. Дальнейшая разработка и внедрение в практическую деятельность препаратов, направленных на подавление экспрессии маркеров аденомиоза (моззина, PAK 4, MMP-2 и MMP-9, CD 4), поможет снизить чистоту клинических проявлений заболевания.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

диссертационное исследование выполнено на достоверном первичном материале, является клиническим исследованием и соответствует этическим принципам. Исследования проведены на сертифицированном оборудовании с использованием современных методик (УЗ-исследование, магнитно-резонансная томография, иммуногистохимическое исследование). Объем выборки пациенток, включенных в исследование, был достаточен (158) для решения поставленных задач. Результаты исследования подробно описаны в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, графиками и рисунками.

Научно-обоснованный алгоритм ведения пациенток с аденомиозом содержит не только общеклинические и диагностические исследования, но и включает определение уровней экспрессии маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза в эутопическом эндометрии. Повышение уровней экспрессии данных маркеров (> 2) экстраполирует на активацию очагов аденомиоза

идея базируется на анализе практики, обобщении накопленного опыта по поиску наиболее значимых маркеров в диагностике и прогнозировании течения аденомиоза, так же алгоритме ведения пациенток с данной патологией

использованы сравнение авторских данных и данных, полученных ранее и описанных в мировой литературе (Ohara R., Michikami H., Nakamura Y. et al. 2014; Gu J., Zhou J. et al. 2022; Theohardies T., Kempuraj D. 2023)

установлено, что наблюдается сверхэкспрессия белка Мозина в очагах

аденомиоза, что совпадает с результатами ранее проведенных работ (Ohara R., Michikami H., Nakamura Y. et al. 2014; Gu J., Zhou J. et al. 2022; Theohardies T., Kempuraj D. 2023)

использованы современные методики сбора и обработки первичной информации с применением электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистических программ «Statistica V10» (США).

Для сравнения качественных данных в двух и более группах, а также для установления значимых различий между ними использовали тест Хи-квадрат, для вычисления которого прибегали к построению таблиц сопряженности. Перед проведением сравнительного анализа количественных данных в исследуемых группах определяли вид распределения данных (тест Колмогорова – Смирнова, графический анализ данных). При нормальном виде распределения данных определяли среднее значение со стандартным отклонением, для оценки различий в группах применяли методы параметрической статистики (t-тест). При ненормальном распределении данных определяли медиану с интерквартильным размахом (25–75%), для оценки различий в группах применяли методы непараметрической статистики (тест Манна – Уитни для сравнения данных в двух группах или тест Крускала – Уаллиса для сравнения данных в нескольких группах). Различия между

статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Личный вклад соискателя состоит в: непосредственном участии в выборе темы диссертационной работы, определении цели, постановке задач, разработке дизайна диссертации, систематизации и анализе литературных и клинико-анамнестических данных по теме работы. Автор лично принимал участие в отборе наблюдаемых, клинико-инструментальный мониторинг пациенток, ассистировал на хирургических операциях, производил забор биологических образцов для гистологического и иммуногистохимического исследования, осуществлял статистический анализ и интерпретацию полученных результатов, подготовку печатных публикаций и докладов по теме изучаемой работы. Диссертантом проведен анализ медицинской документации, статистическая обработка данных и научное обобщение полученных результатов. Автором самостоятельно написан текст диссертации и автореферата, сформулированы выводы, практические рекомендации, научные положения. Автором подготовлены публикации по теме исследования.

Диссертация Манукян Лианы Микаеловны полностью соответствует требованиям п.9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013г. (с изменениями в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации в редакции, № 335 от 21.04.2016г., № 748 от 02.08.2016г., № 650 от 29.05.2017г., № 1024 от 28.08.2017г., № 1168 от 01.10.2018г., № 426 от 20.03.2021г., № 1539 от 11.09.2021г., № 1690 от 26.09.2022г., №101 от 26.01.2023г., № 62 от 25.01.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, в диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

На заседании 26 мая 2025 года диссертационный совет принял решение присудить Манукян Лиане Микаеловне ученую степень кандидата медицинских наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 13 докторов наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени - 21, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель

диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



Шаповальянц Сергей Георгиевич

Ученый секретарь

диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор



Хашукоева Асият Зульчифовна

27.05.2025 г.

