

ОТЗЫВ

официального оппонента заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора РАН, профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертацию Манукян Лианы Микаеловны на тему «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность работы

Аденомиоз - распространенное гинекологическое заболевание, характеризующееся наличием эндометриальных желез и стромальных фибробластов в миометрии, где они вызывают гиперплазию и гипертрофию окружающих гладкомышечных клеток. Наиболее распространенными симптомами аденомиоза являются аномальные маточные кровотечения, хроническая тазовая боль и бесплодие. Несмотря на большое количество исследований, этиология и патогенез заболевания остаются не до конца изученными. Одной из актуальных теорий развития аденомиоза является инвагинация базального слоя эндометрия в миометрий при участии различных молекулярно-биологических маркеров, таких как матриксные металлопротеиназы (MMP2, MMP9) и их ингибиторы TIMP, белок моэзин, механизмы TIAR (теория повреждения и восстановления тканей), мутации гена *KRAS* и др. Также широко обсуждается теория ретроградной менструации, гиперэстрогении, хронического воспаления в очагах аденомиоза и метапластическая теория. Известно, что эндометриоидные гетеротопии являются автономными и могут самостоятельно регулировать процессы пролиферации, инвазии и ангиогенеза. У 30% больных аденомиоз протекает бессимптомно и проявляется только в перименопаузальном периоде, в связи с чем, несмотря на большие возможности методов визуальной диагностики в современной медицине, время от появления первых признаков заболевания и до постановки диагноза составляет от 1 года до 3,5 и даже 10 лет. Основными методами неинвазивной диагностики

являются трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ) и МРТ органов малого таза. Однако с помощью УЗИ органов малого таза не всегда можно с точностью поставить диагноз заболевания, а проведение МРТ органов малого таза, во-первых, является затратным, во-вторых, при отсутствии выраженной симптоматики – необоснованным. Таким образом, поиск дополнительных неинвазивных диагностических критериев аденомиоза остается актуальной задачей.

Научная новизна

Проведено комплексное клинико-морфологическое обследование больных аденомиозом при разных формах и стадиях заболевания, выявлена высокая экспрессия маркеров инвазии и пролиферации (моэзин, ММР-2, ММР-9, РАК4) в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза и отсутствие или незначительная экспрессия (менее 2,0) данных маркеров в эутопическом эндометрии пациенток без аденомиоза, что подтверждает участие данных маркеров в прогрессировании заболевания; выявлена активация неоангиогенеза и наличие патологически развитой сосудистой сети у пациенток с аденомиозом, подтвержденная экспрессией маркера эндотелия сосудов CD34; установлено, что выраженность болевого синдрома не зависит от стадии заболевания.

Разработана новая научная концепция, позволяющая оптимизировать диагностику и тактику ведения пациенток с аденомиозом на основании выраженности экспрессии маркеров инвазии и пролиферации в эутопическом эндометрии. Предложена оригинальная научная гипотеза, согласно которой больных с аденомиозом можно разделить на две условные группы: с активной и неактивной формой заболевания. На основании полученных результатов, разработан научно-обоснованный алгоритм ведения пациенток с аденомиозом.

Практическая значимость

На основании морфологического и иммуногистохимического

исследований дана оценка состояния эутопического эндометрия и аденомиотических очагов у больных аденомиозом и эутопического эндометрия пациенток без аденомиоза; установлена прямая взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений заболевания и уровнем экспрессии маркеров инвазии, пролиферации (моэзин, MMP-2, MMP-9, РАК 4); Разработан алгоритм прогнозирования течения аденомиоза, что позволяет разделить пациенток с аденомиозом на две условные группы: с активной и неактивной формой заболевания и оптимизировать дальнейшую тактику ведения и лечения больных.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в практику гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 15» (главный врач – д.м.н., Вечорко В.И.). Материалы диссертационной работы используются в процессе обучения студентов, клинических ординаторов, аспирантов и врачей-курсантов на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины НОИ клинической медицины им. Н.А. Семашко Российского университета медицины Минздрава России (заведующая кафедрой – академик РАН, д. м. н., профессор Адамян Л. В.).

Связь темы диссертации с планом научных исследований университета

Диссертационное исследование выполнено по проблеме 20.06 и входит в план НИР ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России (№ государственной регистрации 114112840038).

Степень достоверности и обоснованности научных положений

Диссертационная работа Л.М. Манукян построена на достоверном первичном материале, является клиническим исследованием, соответствует общепринятым этическим принципам. Соискателем собран и

проанализирован достаточный клинический материал, проведено анкетирование 158 пациенток, поступивших в гинекологический стационар с диагнозом аденомиоз, миома матки. Выборка пациентов является достаточной для достижения заявленных целей и задач исследования. Подробно описаны критерии включения и исключения, использованы современные статистические подходы к анализу данных. Результаты исследования подробно обсуждены в соответствующих разделах диссертации, проиллюстрированы таблицами, графиками и рисунками. Автором проведен тщательный анализ медицинской литературы, выполнено сопоставление полученных результатов с данными зарубежных публикаций.

Выводы и рекомендации являются обоснованными, соответствуют целям и задачам исследования, хорошо аргументированы в обсуждении и имеют неоспоримую научно-практическую значимость.

Общая характеристика работы

Структура работы является традиционной. Она состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, главы собственных исследований и обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 62 отечественных и 166 зарубежных публикаций.

Диссертационная работа изложена на 112 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 20 таблицами, 23 рисунками и 1 приложением.

Цели и задачи исследования в полной мере соответствуют заявленной теме диссертационной работы. Во введении достаточно полно раскрыта актуальность исследования.

Первая глава представляет собой обзор литературы, в котором подробно отражены этиология и патогенез, особенности клинической картины заболевания, современные методы диагностики и лечения.

В главе материалы и методы детально писаны дизайн исследования, методики, клинических и инструментальных методов исследования, а также специальные методы исследования. Программа исследования включала в себя клинико-статистический анализ данных пациенток, сравнительную оценку данных гистологического исследования, результатов иммуногистохимических исследований.

Основные результаты исследования изложены в третьей и четвертой главе. Установлено, что выраженность болевого синдрома не зависит от стадии заболевания. Проведен сравнительный анализ уровней экспрессии маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (MMP 2, MMP 9, Pak 21, CD 34, Моэзин) в эутопическом и эктопическом эндометрии у больных аденомиозом и в эутопическом эндометрии пациенток без аденомиоза. Установлено, что экспрессия маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза у пациенток с аденомиозом превышает аналогичные показатели пациенток без заболевания. Уровень экспрессии маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с аденомиозом достоверно не различался при разной степени распространения заболевания. На основании проведенного исследования разработан оптимизированный алгоритм ведения пациенток с аденомиозом, включающий не только общеклинические и диагностические исследования, но и учитывающий уровни экспрессии маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза в эутопическом эндометрии.

Результаты собственного исследования изложены подробно, последовательно и логично, полноценно иллюстрированы таблицами и рисунками.

В пятой главе проводится обсуждение полученных результатов. Сопоставлены собственные данные с данными, описанными в литературе, отмечены значимость маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (MMP 2, MMP 9, Pak 21, CD 34, моэзин) в оптимизации алгоритма ведения пациенток с аденомиозом и возможность на ранних стадиях заболевания

оценить активность заболевания по уровню экспрессии вышеописанных маркеров.

По итогам выполненной диссертации опубликованы 5 печатных работ в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России для публикации основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Автореферат полностью отражает основные положения, изложенные в диссертации, и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Принципиальных замечаний по оформлению и содержанию диссертации и автореферата нет. В качестве научной дискуссии следует рассмотреть ряд вопросов, которые не являются принципиальными и не снижают значимость работы, а только подчеркивают интерес к ней.

1. Возможно ли применение разработанного Вами алгоритма при ведении молодых пациенток, учитывая, что в исследовании приняли участие женщины только перименопаузального возраста?
2. С какой целью необходимо исследовать маркеры в эутопическом эндометрии больных «активным» аденомиозом, которым показана консервативная или хирургическая терапия?
3. Учитывая полученные результаты исследования, считаете ли Вы инвазивную теорию развития аденомиоза основополагающей?

**Заключение о соответствии диссертации критериям,
установленным Положением о порядке присуждения ученых степеней**

Диссертационная работа Манукян Л.М. «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом», представляется завершенной научно квалификационной работой, выполненной под руководством Академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Адамян Лейлы Вагоевны, содержащей новое решение актуальной научной задачи в виде оптимизации алгоритма ведения пациенток с аденомиозом.

По своей актуальности, объему, новизне, научной и практической значимости диссертационная работа Манукян Л.М. полностью соответствует требованиям пп. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в редакциях постановлений Правительства РФ от 21.04.2016г № 335, от 02.08.2016г. № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, №62 от 25.01.2024 г), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Манукян Лиана Микаеловна, заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор РАН, профессор,
заслуженный деятель науки Российской Федерации
Заведующая отделом гинекологии и эндокринологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
Министерства науки и высшего образования РФ

«__23__» __апреля__ 2025г.

 Ярмолинская Мария Игоревна

Подпись д.м.н., профессора РАН, профессора, з.д.н. РФ заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»
Министерства науки и высшего образования РФ
К.м.н.



 Коптеева Екатерина Вадимовна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Адрес: 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3

Телефон: 8-921-916-69-03,

Электронная почта: m.yarmolinskaya@gmail.com