

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Зуева
Владимира Михайловича**

**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 – это доброкачественное гинекологическое заболевание, при котором происходит инвазия желез и стромы эндометрия в миометрий, что приводит к диффузному увеличению тела матки, различным нарушениям менструального цикла, болезненным менструациям, бесплодию, хроническим тазовым болям. Распространенность аденомиоза варьирует от 12 до 58% женщин репродуктивного возраста. Механизмы развития аденомиоза остаются не до конца изученными. Среди различных теорий возникновения аденомиоза описанных в литературе, одной из основополагающих является теория инвагинации железистых клеток эндометрия в миометрий вследствие травматизации переходной зоны (архиометры). Известно, что эндометрий и архиометра на этапе эмбриогенеза произошли из одинаковых клеток (Мюллеровых протоков), однако архиометра может подвергаться трансдифференцировке в гладкомышечные клетки, под влиянием различных молекулярно-биологических маркеров. Матриксные металлопротеиназы (желатиназы) способствуют разрушению внеклеточного матрикса (соединительной зоны) и способствуют инвазии желез и стромы эндометрия в миометрий. Белок Моэзин в активированном состоянии способствует дальнейшему прогрессированию заболевания. Широко обсуждается теория гиперэстрогении, хронического воспаления в очагах аденомиоза, ретроградной менструации, метапластическая теория. У большинства женщин

аденомиоз может протекать бессимптомно, в связи с чем, несмотря на широкое применение визуальных методов диагностики, постановка диагноза может затянуться и составить от 1 до 3 лет, иногда 5 и более лет. Визуальная диагностика аденомиоза с использованием УЗИ органов малого таза и МРТ являются неинвазивными методами исследования, однако при начальных стадиях заболевания при помощи УЗИ органов малого таза можно не поставить диагноз аденомиоза, а МРТ органов малого таза является экономически затратным и не всегда показан. Таким образом, поиск новых методов диагностики аденомиоза остается актуальной задачей.

Научная новизна

Диссертационное исследование Манукян Л.М. направлено на повышение эффективности диагностики и тактики ведения пациенток с аденомиозом, на основании экспрессии маркеров инвазии и пролиферации (Моэзин, MMP-2, MMP-9, PAK4) в эутопическом эндометрии. Для достижения данной цели автором были сформулированы и решены задачи исследования, полученные решения нашли свое отражение в научных результатах, содержащих элементы научной новизны.

Научные результаты, выносимые на защиту, их научная новизна и личный вклад автора раскрыты в следующих положениях, представленных в формулировках автора, с которыми можно согласиться.

1. Проведено комплексное клинико-морфологическое обследование больных аденомиозом при разных формах и стадиях заболевания, выявлена высокая экспрессия маркеров инвазии и пролиферации (Моэзин, MMP-2, MMP-9, PAK4) 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.

2. 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.
3. Разработана новая научная концепция, позволяющая оптимизировать диагностику и тактику ведения пациенток с аденомиозом на основании выраженности экспрессии маркеров инвазии и пролиферации в эутопическом эндометрии.
4. Предложена оригинальная научная гипотеза, согласно которой больных с аденомиозом можно разделить на две условные группы: с активной и неактивной формой заболевания.

Практическая значимость

Практическая значимость диссертационной работы заключается в возможности использования в практической деятельности врачей акушеров-гинекологов теоретических и методологических разработок автора в диагностике и тактике ведения пациенток с аденомиозом на основании морфологического и иммуногистохимического исследования эутопического эндометрия.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы, а именно алгоритм ведения пациенток с аденомиозом, внедрены в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 15» (главный врач – д.м.н., Вечорко В.И.). Теоретические и практические данные 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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, которые содержатся в диссертационной работе Л.М. Манукян, подтверждается внутренней непротиворечивостью результатов и логической целостностью работы, значительным объемом изученной отечественной и зарубежной литературы, полученными результатами и соответствием общепринятым этическим критериям.

Общая характеристика работы

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

Во введении соискатель представила актуальность темы исследования и степень ее разработанности, сформулировала цель и задачи исследования, представила научную новизну, сформулировала в чем состоит методология исследования, так же представила данные по степени достоверности и результатов апробации диссертационной работы, сведения о личном участии в исследовании, публикациям по теме диссертации, по структуре и объеме диссертации.

Первая глава обзор литературы, состоит из трех подглав, посвященных статистике, научной проблеме, патогенезу, клинической картине и современным методам диагностики аденомиоза.

Во второй главе «Материалы и методы» описаны основные материалы и условия проведения диссертационного исследования. Объем и методы исследования соответствуют современным диагностическим критериям. Дизайн исследования включает клинико-статистический анализ пациенток, сравнительную оценку эндометрия у пациенток с аденомиозом и без него на основании гистологического и иммуногистохимического исследования, а также взаимосвязь экспрессии маркеров инвазии и пролиферации с выраженностью клинических проявлений заболевания.

Результаты исследования отражены в третьей и четвертой главе. Проведенные исследования продемонстрировали высокую инвазивную и пролиферативную активность эндометрия у пациенток с аденомиозом, что доказано сверхэкспрессией маркеров инвазии и пролиферации (Моэзин, MMP 2, MMP 9, Pak 21 киназа) в эутопическом эндометрии у больных аденомиозом. Так же установлено наличие патологически развитой сосудистой сети, подтвержденная экспрессией CD 34 в эутопическом эндометрии при аденомиозе. Выявлено, что выраженность болевого синдрома не зависит от стадии заболевания.

По результатам проведенного исследования разработан оптимизированный алгоритм ведения пациенток с аденомиозом.

Пятая глава посвящена обсуждению собственных результатов с результатами исследований других авторов. Установлено влияние изучаемых маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (MMP 2, MMP 9, Pak 21, CD 34, Моэзин) в патогенезе аденомиоза.

Результаты диссертационной работы отражены 5 печатных работах в рецензируемых журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы и выполнен в соответствии с требованиями ВАК РФ.

Замечаний по структуре, оформлению диссертации и автореферата нет. В процессе изучения работы возникли следующие вопросы:

1. Почему в группу сравнения включили пациенток с миомами матки?
2. Почему межменструальные кровянистые выделения включили в отдельную группу?

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

Представленная диссертационная работа Манукян Л.М. «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом», является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, выполненной под руководством академика РАН, доктора медицинских наук, профессора Адамян Лейлы Вагоевны и содержит новое решение актуальной научной задачи: повышение эффективности диагностики и тактики ведения пациенток с аденомиозом, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии.

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), 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,
профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1
Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
имени И.М. Сеченова» Минздрава России, академик РАЕН

«10» апреля 2025г.

 Зуев Владимир Михайлович

Подпись доктора медицинских наук Зуева В.М. заверяю:
Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Д.м.н., профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2

Телефон: 8 (495) 609-14-00

Электронная почта: zuev_v_m@staff.sechenov.ru

Веб-сайт: www.sechenov.ru