

УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии
имени академика В.И. Краснопольского»

доктор медицинских наук, профессор,
профессор РАН

Шмаков Р. Г.

«*Ш*» *Шмаков* 2025 г.



ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского»
(ГБУЗ МО МОИИПАГ им. академика В.И. Краснопольского)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Манукян Лианы Микаеловны «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 темы исследования

Диссертационная работа Манукян Л.М. посвящена повышению эффективности диагностики и тактики ведения пациенток с различными формами аденомиоза на основании экспрессии молекулярно-биологических маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза.

Одним из наиболее актуальных вопросов современной гинекологии в Российской Федерации и во всем мире остается проблема эндометриоза и аденомиоза. Аденомиоз относится к хроническим, невоспалительным заболеваниям женских половых органов, характеризующимся разрастанием эндометриальных желез и стромы, окружающих гипертрофированный и гиперплазированный миометрий. Для установления диагноза не обязательна гистологическая верификация аденомиоза, а достаточно применение неинвазивных методов диагностики (УЗИ, МРТ), что привело к

противоречивым данным о частоте аденомиоза от 20 до 80% в популяции. Однако, частота 80% не может соответствовать действительности и свидетельствует о гипердиагностике заболевания. Гистологический диагноз аденомиоза встречается у 12–50% женщин репродуктивного возраста и часто является причиной дисменореи, хронических тазовых болей различной интенсивности, аномальных маточных кровотечений и бесплодия. Несмотря на многочисленные исследования и открытия как зарубежных, так и отечественных авторов, эндометриоз остается нерешенной клинической и научной проблемой, инициирующей формирование и дальнейшее прогрессирование функциональных и структурных изменений репродуктивной системы женщин. Согласно мировой статистике, эндометриоз диагностируется у 10–50% женщин в популяции и у 5–15% социально активных женщин репродуктивного возраста, однако период от появления симптомов до постановки диагноза может составлять от 2 до 5, а иногда и до 11 лет.

В этом плане актуальность диссертационного исследования «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом» Манукян Лианы Микаеловны, которое ставит целью повышение эффективности диагностики и тактики ведения пациенток с различными формами аденомиоза на основании экспрессии молекулярно-биологических маркеров инвазии и пролиферации в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза, не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

При выполнении диссертационной работы, автором был проведен комплексный анализ клинико-anamnestических данных 158 пациентки, вошедшей в исследование, которые соответствовали критериям включения и исключения. Были детально изучены данные гинекологического и

соматического анамнеза. В работе применялись современные методы исследования, включая специальные: иммуно-гистохимическое исследование маркеров инвазии, пролиферации и ангиогенеза (Моэзин, ММР 2, ММР 9, рак 21, CD 34).

В проведенном исследовании установлена прямая взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений заболевания и уровнем экспрессии маркеров инвазии, пролиферации (Моэзин, ММР-2, ММР-9, РАК 4); выявлена активация неоангиогенеза и наличие патологически развитой сосудистой сети, подтвержденная экспрессией маркера эндотелия сосудов CD34; установлено, что выраженность болевого синдрома не зависит от стадии заболевания. Представлена сравнительная картина состояния эндометрия у пациенток с аденомиозом и без него, приведены новые данные о маркерах, способствующих распространению патологического процесса.

Наибольшую научную новизну представляет новая научная концепция, позволяющая оптимизировать диагностику и тактику ведения пациенток с аденомиозом на основании выраженности экспрессии маркеров инвазии и пролиферации в 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. Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Манукян Лианы Микаеловны, помимо научного интереса, имеет важное практическое значение. Результаты проведенного исследования демонстрируют у пациенток с активной формой заболевания повышенную экспрессию маркеров инвазии, пролиферации в

эутопическом эндометрии по сравнению с аналогичными показателями пациенток без аденомиоза. Экспрессия моэзина составила 2,6/2,6 в эпителии желез пациенток с аденомиозом при уровне 0,5 в эпителии желез пациенток без аденомиоза ($p < 0,001$); в строме эндометрия экспрессия моэзина составляет 1,4/1,7 и 0,3 соответственно ($p < 0,001$). Экспрессия РАК4 в эпителии желез при аденомиозе (2,5/2,6) достоверно превышал показатель при отсутствии аденомиоза (0,45, $p < 0,001$); в строме пациенток с аденомиозом показатели экспрессии были на уровне 1,4/1,5 и 0,35 соответственно ($p < 0,001$). Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в эпителии желез пациенток с аденомиозом составила 2,4/2,3 и 2,3/2,5, соответственно, по сравнению с 0,7 и 0,6 у пациенток без аденомиоза ($p < 0,001$). Экспрессия MMP-2 и MMP-9 в строме эндометрия пациенток с различными стадиями аденомиоза составила 2,4/2,1 и 2,0/1,8, соответственно, по сравнению с 0,6 и 0,5 у пациенток без аденомиоза ($p < 0,001$). Уровень экспрессии моэзина, РАК4, MMP-2 и MMP-9 в эутопическом эндометрии и в очагах аденомиоза достоверно не различался при разной степени распространения заболевания.

Пациентки с выраженным клиническим симптомокомплексом, характерным для аденомиоза, имеют существенно более высокий уровень экспрессии маркеров инвазии и пролиферации в очагах аденомиоза.

По результатам проведенного исследования предложен оптимизированный алгоритм ведения пациенток с аденомиозом, который позволяет условно разделить пациенток с аденомиозом на две группы: с активной и неактивной формой заболевания и, исходя из этого, персонафицировать тактику лечения, подтверждая тот факт, что изучаемые нами маркеры являются одними из основных точек сигнальных путей, и их резкое повышение приводит к инвазии эндометрия в миометрий, активации и прогрессированию заболевания.

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.

Повышенный уровень маркеров инвазии и пролиферации (ММР2, ММР 9, РАК 4, моэзин) в эндометрии пациенток с аденомиозом ассоциирован с развитием выраженной клинической картины заболевания, что требует активного ведения пациенток данной группы. При выявлении экспрессии CD34 и повышенной экспрессии маркеров пролиферации – информирование пациенток о вероятности прогрессирования заболевания. При нереализованной репродуктивной функции – консультация репродуктолога, при отсутствии репродуктивных планов - консервативное или хирургическое лечение.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

В исследование была включена 158 женщина, что представляется достаточным. В диссертации подробно описаны современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Статистическая оценка данных выполнялась с помощью 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). Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на

защиту.

Структура и содержание работы

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, 5 глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 112 страницах компьютерного текста, результаты диссертационной работы иллюстрированы 23 рисунком, 20 таблицами и 1 приложением, что облегчает понимание и восприятие материала. Библиографический указатель включает, 228 работ цитируемых автором, из них 62 отечественных и 166 зарубежных. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 5 научных 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.

Основные положения диссертации и результаты были представлены на XXX Юбилейном Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва, 2017 г.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты проведенного исследования и разработанный алгоритм

внедрены в работу гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 15».

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.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Диссертационная работа Манукян Лианы Микаеловны «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом», является завершенной научно-квалифицированной работой, которая содержит новые решения актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии по относительной оптимизации алгоритма диагностики и ведения пациенток с аденомиозом, что способствует персонификации тактики лечения.

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 2013г №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2019 г. №748), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Манукян Л.М. на тему «Клинико-морфологические аспекты состояния эутопического эндометрия у больных аденомиозом» обсужден и утвержден на заседании Ученого совета государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского».

«22» апреля 2025 года (протокол № 3.2.1)

Заместитель директора по науке,

ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад.

В.И. Краснопольского

доктор медицинских наук,

профессор РАН

101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а

guzmoniiag@gmail.com

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН Зароченцевой

Нины Викторовны «заверяю»:

Ученый секретарь ГБУЗ МО

МОНИИАГ им. акад.

В.И. Краснопольского

доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

«22» апреля 2025 года