

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Попова Александра Анатольевича на диссертационную работу
Альмовой Индиры Курманбиевны на тему: «Клинико–морфологические
особенности и экспрессия микроРНК у больных ретроцервикальным
эндометриозом», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и
гинекология**

Актуальность исследования

Диссертационная работа Альмовой Индиры Курманбиевны «Клинико–морфологические особенности и экспрессия микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом» посвящена актуальному в настоящее время вопросу диагностики ретроцервикального эндометриоза.

Наружный генитальный эндометриоз (НГЭ) занимает ведущее место в структуре гинекологической патологии. По данным Всемирного исследовательского фонда эндометриоза (WERF), у каждой десятой женщины репродуктивного возраста в мире встречается эндометриоз (около 176 млн. женщин в возрасте от 17 до 49 лет). Этиология, патогенез эндометриоза в настоящее время до конца неизвестны. Известно, что этиология этого заболевания сложная и многофакторная, клиническая картина переменчива, доступные инструментальные методы исследования, в том числе ТВУЗИ и МРТ являются малочувствительными на ранних стадиях заболевания. Ввиду этого диагностика эндометриоза сложна и до настоящего времени не существует специфических иммуногистохимических, молекулярных и морфологических методов скрининга эндометриоза. Единственным методом окончательной диагностики наружного генитального эндометриоза остается лапароскопия с гистологическим исследованием подозрительных очагов. Ранняя диагностика наружного генитального эндометриоза при помощи малоинвазивных методов является актуальной и

представляет ключевое значение для определения прогрессирования и рецидивирования заболевания. Большое количество исследований посвящено изучению роли микроРНК при онкологических заболеваниях, играющих важную роль в регуляции активности генов и их продуктов на посттранскрипционном уровне. МикроРНК способны связываться с полимеразами нуклеиновых кислот как ДНК-зависимыми, так и РНК-зависимыми, останавливая процессы транскрипции, вызывать деградацию микроРНК на посттранскрипционном уровне, угнетение синтеза продуктов гиперэкспрессированных генов, таких как онкогенов, в том числе – регуляторов экспрессии генов (регуляторов транскрипции), быть специфическими маркерами активности патологических процессов. При эндометриозе микроРНК остается малоизученной. Необходимы дальнейшие исследования с целью определения уровня экспрессии и генов-мишеней, которые могут стать ключевыми биомаркерами в раннем скрининге заболевания, а также при разработке панели предикторов ретроцервикального эндометриоза.

Таким образом, диссертационная работа Альмова И.К., посвященная клинико–морфологическим особенностям и экспрессии микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом, является актуальной.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Целью данного исследования явилась оптимизация диагностики ретроцервикального эндометриоза на основе изучения клинико - морфологических характеристик, инструментальных методов исследования, оценки экспрессии генов и микроРНК в тканях эктопического, эутопического эндометрия и плазме крови. Из поставленной цели логично сформулированы задачи.

Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с высоким научным и методологическим уровнем исследования, а

также анализом данных при помощи современных статистических методов.

Проведено исследование пациенток с ретроцервикальным эндометриозом, обратившихся в хирургическое отделение ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период 2016-2018 гг. Исследованы 180 пациенток репродуктивного возраста, из которых 120 пациенток основной группы с ретроцервикальным эндометриозом и 60 пациенток групп сравнения (II группа – с трубно – перитонеальным бесплодием; III группа – с миомой и полипом эндометрия). Группы сравнения без эндометриоза по данным лапароскопической операции и гистероскопии. Пациентки с ретроцервикальным эндометриозом были разделены на 4 подгруппы в зависимости от распространения и вовлечения в патологический процесс органов малого таза.

Статистическому анализу и обработке подвергался сравнительный анализ диагностической ценности ТВУЗИ, МРТ, колоноскопии и лапароскопии, что является важным этапом для планирования адекватного объема оперативного вмешательства. В дальнейшем автор проводит сопоставление клинических и морфологических данных в зависимости от распространения ретроцервикального эндометриоза и степени вовлечения органов малого таза.

Специальные методы включали молекулярный анализ плазмы крови, эктопического и эутопического эндометрия, идентификацию микроРНК и их генов-мишеней.

Методы применяемые в данной диссертационной работе являются современными и высокоинформативными. Статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность результатов исследования и логично вытекающих из них выводов. Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы приведенными результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна

Проведено сопоставление клинических характеристик с морфологическими данными, установлена диагностическая ценность инструментальных методов исследования, а зависимости от распространения ретроцервикального эндометриоза.

Посредством секвенирования выявлены дифференциально экспрессирующиеся микроРНК в эктопическом эндометрии у пациенток с ретроцервикальным эндометриозом.

Установлены отличия в экспрессии микроРНК в эктопическом эндометрии больных эндометриозом и без данного заболевания.

Расширено теоретическое представление о патогенезе эндометриоза на основе анализа биоинформационных баз данных и изучения генов-мишеней, регулируемых выявленными дифференциально экспрессирующимися микро-РНК, участвующих в процессах дифференцировки и жизнеспособности клеток, воспаления и окислительного стресса.

Практическая значимость работы

Диссертационная работа Альмовой И.К. имеет существенную практическую значимость для акушерства и гинекологии.

Выявленные молекулярные маркеры эндометриоза в эктопическом эндометрии позволят оптимизировать раннюю малоинвазивную диагностику данного заболевания. Установленная диагностическая ценность инструментальных методов исследования, а также их поэтапное применение в диагностике распространенного ретроцервикального эндометриоза, позволит планировать оптимальный объем оперативного вмешательства у пациенток.

На основе клиничко – морфологических, инструментальных и молекулярных методов исследования, разработан и предложен алгоритм обследования и ведения пациенток с ретроцервикальным эндометриозом.

Данный алгоритм может быть внедрен в практику с целью выявления заболевания на ранних стадиях и индивидуализации ведения пациенток с ретроцервикальным эндометриозом.

Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России и отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 170 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, клинической характеристики пациенток, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей, 31 рисунком и 2 приложениями.

Во введении полностью раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования. Адекватно изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов в практику и апробация научной работы, отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы отражены современные представления о ретроцервикальном эндометриозе, особенности клинического течения и диагностики заболевания, описаны свойства и биологические эффекты микроРНК, показана их роль в регуляции активности генов и их продуктов на посттранскрипционном уровне.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором представлен дизайн исследования, критерии включения и исключения в исследуемые группы. Работа выполнена в несколько этапов на достаточном клиническом материале с применением современных методов исследования: клиническо – анамнестических, инструментальных, эндоскопических,

гистологических, молекулярных и статистических. Соответствие методов исследования поставленным цели и задачам позволили автору поэтапно обосновать полученные результаты и представить их в виде выводов и практических рекомендаций.

В главе посвященной результатам собственных исследований проанализированы клиническо – анамнестические характеристики, патоморфологические, инструментальные и молекулярные данные пациенток с ретроцервикальным эндометриозом. Полученные результаты обработаны современными методами статистического анализа и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков.

Диссертантом выявлены такие клиническо – анамнестические особенности ретроцервикального эндометриоза как: высокая частота болевого синдрома (тазовые боли – 59,1%, диспареуния – 45,8%, дисменорея - 30%, дисхезия - 25%), заболеваний желудочно-кишечного тракта (у 45%) и соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (у 30,8%).

Выявлены морфологические особенности ретроцервикального эндометриоза в сочетании с эндометриозом толстой кишки, яичников и миомой матки, обуславливающие клинический симптомокомплекс у данных пациенток.

Диссертантом установлено, что наибольшую диагностическую ценность МРТ и ТВУЗИ имеют при выявлении ретроцервикального эндометриоза с распространением на стенку кишки (чувствительность (98,6% и 87,3%) и специфичность (89,4% и 74,6)), или поражением яичников с формированием эндометриоидных кист (чувствительность - 95% и специфичность - 93,18%).

Методом секвенирования и ПЦР в реальном времени выявлена дисрегуляция экспрессии микроРНК в очагах инфильтративного ретроцервикального эндометриоза относительно эутопического эндометрия в парных и непарных группах сравнения. Показаны отличия в экспрессии микроРНК в эутопическом эндометрии больных

эндометриозом и пациенток без данного заболевания. Выявлены микроРНК hsa-miR-143-3p и hsa-miR-200a-3p, которые могут быть использованы в качестве маркеров эндометриоза.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведен подробный сравнительный анализ с результатами отечественных и зарубежных исследований по данной тематике. Автор логично и грамотно обосновывает полученные результаты.

Выводы и практические рекомендации отвечают поставленным задачам и соответствуют основным положениям диссертационной работы.

В списке литературы содержится достаточное количество литературных источников с преобладанием зарубежных.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из которых 4 включены перечень рецензируемых изданий, рекомендуемых ВАК. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают суть диссертации.

Принципиальных замечаний к оппонируемой диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Альмовой Индиры Курманбиевны на тему: «Клинико–морфологические особенности и экспрессия микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом» является законченным научно - квалификационным исследованием и содержит новое решение актуальной научно – практической задачи акушерства и гинекологии относительно обследования пациенток с ретроцервикальным эндометриозом.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Альмовой Индиры Курманбиевны: «Клинико–морфологические особенности и экспрессия микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом» полностью соответствует требованиям

пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013г. №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а диссертант, Альмова Индира Курманбиевна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук,
профессор, руководитель отделения эндоскопической хирургии
«Московский областной НИИ акушерства и гинекологии»

ГБУЗ МО МОНИИАГ

101000, г. Москва,
ул. Покровка, д. 22А
8 (495) 625-73-32


Попов Александр Анатольевич

Ученый секретарь
ГБУЗ МО МОНИИАГ, д.м.н.

«27» XI 2019г



Никольская И.Г.