

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Левакова Сергея Александровича 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

Эндометриоз - патологический процесс, при котором за пределами слизистой оболочки тела матки определяется ткань, напоминающая поверхностный эпителий эндометрия, эндометриальные железы и строму. Диагностируется у 6-10% женщин репродуктивного возраста. Понятие «распространенный эндометриоз» подразумевает массивное и глубокое расположение эктопического очага, обычно захватывающего область Дугласова пространства, ткани передней стенки прямой кишки, задней стенки влагалища, матки, крестцово-маточных связок. Это приводит к облитерации позадиматочного пространства с изменением его анатомии. Ранняя диагностика ретроцервикального эндометриоза сложна, так как клиническая картина вариабельна, доступные инструментальные методы исследования, в том числе ТВУЗИ и МРТ являются малочувствительными на ранних стадиях заболевания. Глубокий инфильтративный эндометриоз связан с выраженной тазовой болью и бесплодием более чем у 95% пациенток. Сопровождается такими симптомами, как дисменоррея, диспареуния, а в случае инвазии эндометриоидных очагов в крестцово-маточные связки и/или в стенку прямой кишки – дисхезией, что оказывает выраженное негативное влияние на социальную жизнь, сексуальное и психологическое благополучие, значительно ухудшая качество жизни. Несмотря на многообразие симптомов ретроцервикального эндометриоза, не

всегда наблюдается корреляция между распространенностью, глубиной поражения, клинической картиной и длительностью заболевания.

Особый интерес исследователей всего мира объединяют нерешенные вопросы прогнозирования и ранней диагностики эндометриоза. Проводится поиск различных неинвазивных методов и предикторов развития эндометриоза, особое внимание уделяется молекулярным механизмам апоптоза, инвазии и жизнеспособности клеток. На сегодняшний день не существует ни одного метода диагностики с высокой чувствительностью и специфичностью, обеспечивающего раннее выявление риска развития эндометриоза.

В настоящее время, известно большое количество теорий возникновения эндометриоза. Особое внимание уделяется клинко – патогенетическим особенностям в диагностике эндометриоза. За последние несколько лет опубликованы многочисленные исследования, посвященные особенностям экспрессии микроРНК при эндометриозе. Изменения профиля микроРНК выявлены при различных патологических процессах, включая стресс, воспаление, онкогенез. МикроРНК остается не до конца изученной при эндометриозе и поэтому заслуживает более глубокого исследования с целью определения уровня экспрессии и генов-мишеней, которые могут стать ключевыми биомаркерами в раннем скрининге, а также при разработке панели предикторов ретроцервикального эндометриоза.

В связи с этим, диссертационная работа Альмовой Индиры Курманбиевны является своевременной и актуальной. Цель работы правомерна и четко сформулирована. Из цели логично вытекают поставленные задачи.

Научная новизна

В диссертационной работе посредством секвенирования выявлены дифференциально экспрессирующиеся микроРНК в эктопическом эндометрии у пациенток с ретроцервикальным эндометриозом.

Показаны отличия в экспрессии микроРНК в эутопическом 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.

По теме диссертации опубликованы 4 печатные работы в журналах, рекомендуемых ВАК, а также учебное пособие «Глубокий инфильтративный эндометриоз с вовлечением влагалища и/или толстой кишки».

Практическая значимость

На основании полученных результатов показана значимость клинико-морфологических, инструментальных и молекулярно-биологических критериев в диагностике ретроцервикального эндометриоза.

Уточнена диагностическая информативность ТВУЗИ, МРТ и колоноскопии при ретроцервикальном эндометриозе.

Установлено, что повышение экспрессии hsa-miR-143-3p характерно для эндометриоза, тогда как повышение экспрессии hsa-miR-200a-3p свидетельствует о наличии таких пролиферативных заболеваний матки, как миома и полип эндометрия. В тканях эутопического эндометрия больных эндометриозом выявлены дифференциально экспрессированные гены, которые могут быть потенциальными маркерами данной патологии.

Основные положения и выводы исследования внедрены в практическую деятельность хирургического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,

гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и объем 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 диссертантом обосновывается актуальность и целесообразность настоящего исследования, а также его цели и задачи. Целью исследования стала 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.

Задачи соответствуют цели исследования. Своевременность и актуальность работы, ее научная и практическая значимость не вызывают сомнений. Практические рекомендации направлены на улучшение диагностики ретроцервикального эндометриоза.

В обзоре литературы проведен тщательный анализ имеющихся литературных данных по изучаемой проблеме. Отражены современные представления об этиологии и патогенезе эндометриоза, молекулярно – биологических особенностях эутопического, эктопического эндометрия и плазмы крови и у пациенток с ретроцервикальным эндометриозом. Отдельное внимание уделено различным методам диагностики ретроцервикального эндометриоза.

В главе «Материалы и методы исследования», автором описан дизайн исследования, критерии включения и исключения пациенток в исследование.

Проведено описание использованных диагностических методик и алгоритм обследования на всех этапах исследования (клинико – лабораторные, специальные, эндоскопические, патоморфологические и молекулярные исследования).

В третьей главе представлена клиническая характеристика пациенток с ретроцервикальным эндометриозом в зависимости от степени распространения. Подробно описаны жалобы, данные акушерско – гинекологического анамнеза, перенесенные сопутствующие и гинекологические заболевания пациенток с ретроцервикальным эндометриозом различных степеней распространения. Установлены клинико – морфологические особенности ретроцервикального эндометриоза в зависимости от распространения и степени вовлечения органов малого таза. Выявлена дисрегуляция экспрессии микроРНК в очагах инфильтративного ретроцервикального эндометриоза относительно эутопического эндометрия в парных и непарных группах сравнения. В результате биоинформационного анализа выявлены пути внутриклеточной сигнализации, свидетельствующие об участии дифференциально экспрессированных микроРНК и их потенциальных генов-мишеней в патогенетических процессах при эндометриозе. 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 всесторонний анализ полученных данных с учетом накопленного опыта отечественных и зарубежных исследований. Было убедительно показано, что комплексное представление о клинико – морфологических особенностях и диагностической ценности инструментальных методов исследования при ретроцервикальном эндометриозе необходимо для комплексного подхода к диагностике и выбору оптимального объема оперативного вмешательства.

В заключении подведены итоги исследования и сформулированы выводы, которые соответствуют задачам исследования, предложены практические рекомендации. Принципиальных замечаний по оппонируемой диссертации нет.

Заключение

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Альмовой Индиры Курманбиевны на тему: «Клинико–морфологические особенности и экспрессия микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом» является законченной научно – квалификационной работой, 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 заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук,
профессор, заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии института клинической медицины
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
119991, г. Москва,
ул. Трубецкая, д 8, стр 2
8 (499) 248-05-53

С.А. Дезаков
Дезаков Сергей Александрович



« 11 » *ноября*