

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»



«УТВЕРЖДАЮ»
Директор ФГБНУ
«НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
член - корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Коган Игорь Юрьевич

«23» октября 2019 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно – практической значимости диссертации Альмовой Индиры Курманбиевны на тему: «Клинико–морфологические особенности и экспрессия микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность диссертационной работы

Диссертация Альмовой И.К. посвящена актуальной проблеме - оптимизации диагностики ретроцервикального эндометриоза на основе изучения клинико - морфологических характеристик, инструментальных методов исследования, оценки экспрессии генов и микроРНК в тканях эктопического, эутопического эндометрия и в плазме крови.

Эндометриоз является одним из наиболее распространенных гинекологических заболеваний, поражающих женщин репродуктивного возраста. По различным данным генитальный эндометриоз диагностируется у 6-12%, женщин репродуктивного возраста и по-прежнему занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости.

Несмотря на большое количество исследований во всем мире, посвященных эндометриозу, до сих пор остаются нерешенными вопросы

этиологии и патогенеза данного заболевания, клинических особенностей и тяжести течения, информативности инструментальных методов исследования.

Важными клиническими проявлениями наружного генитального эндометриоза являются: болевой синдром, бесплодие, невынашивание беременности и нарушение функции тазовых органов. Эндометриоз-ассоциированный болевой синдром приводит к серьезным нарушениям в системе регуляции болевой чувствительности, вызывает психологические расстройства, формирует у женщин особую форму "болевого поведения", которое может сохраниться даже после оперативного лечения.

Первичным звеном в диагностике ретроцервикального эндометриоза остается гинекологическое исследование. Ранняя диагностика ретроцервикального эндометриоза сложна, так как клиническая картина вариабельна, доступные инструментальные методы исследования, в том числе трансвагинальное УЗИ (ТВУЗИ) и МРТ являются малочувствительными на ранних стадиях заболевания.

За последние несколько лет опубликованы многочисленные исследования, посвященные особенностям экспрессии микроРНК при наружном генитальном эндометриозе. Основными свойствами микроРНК являются: контроль и регуляция развития организма начиная с эмбриогенеза, дифференциации и роста клеток, тканей и отдельных органов; контроль самоидентификации стволовых клеток; регуляция процессов пролиферации и апоптоза, иммуногенеза, ангиогенеза, фиброза; участие в сигнальных системах клетки, координация нервной и эндокринной систем, стабилизация метаболизма низкомолекулярных соединений (аминокислот, липидов, глюкозы, фосфатов) и клеточного осмотического давления; установление стабильных процессов взаимодействия «белок-белок» у человека. Изменения профиля микроРНК выявлены при различных патологических процессах, включая стресс, воспаление, онкогенез. Однако роль 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 эндометриоза, а также при разработке панели предикторов ретроцервикального эндометриоза.

В настоящее время не существует специфических иммуногистохимических, молекулярных и морфологических методов скрининга эндометриоза. Не разработан алгоритм ведения женщин с ретроцервикальным эндометриозом в зависимости от клинико-анамнестических, морфологических характеристик заболевания.

Таким образом, актуальность диссертационной работы Альмова И.К., посвященной клинико-морфологическим особенностям и экспрессии микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом, не вызывает сомнений.

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

В данной диссертационной работе впервые 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 пациенток без данного заболевания. Биоинформатический анализ выявил пути внутриклеточной сигнализации, свидетельствующие об участии дифференциально экспрессированных микроРНК и их потенциальных генов-мишеней в патогенезе эндометриоза. Дифференциально экспрессированные гены в эктопическом и эктопическом эндометрии при эндометриозе входят в состав патогенетических путей внутриклеточной сигнализации, участвующих в процессах клеточного деления, морфогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и тканевого

воспаления. Выявленные в результате диссертационной работы микроРНК hsa-miR-143-3p и hsa-miR-200a-3p могут быть использованы в качестве маркеров развития эндометриоза.

На основе анализа баз данных и изучения генов–мишеней, регулируемых выявленными дифференциально экспрессирующимися микроРНК, участвующих в процессах дифференцировки и жизнеспособности клеток, воспаления и окислительного стресса, расширено теоретическое представление о патогенезе эндометриоза.

В диссертационной работе установлено, что клинические проявления ретроцервикального эндометриоза зависят от степени распространения и вовлечения органов малого таза в патологический процесс.

Выявлено, что морфологические особенности ретроцервикального эндометриоза в сочетании с эндометриозом толстой кишки, яичников и миомой матки (нарушение гистологической архитектоники стенки кишки, циклические изменения выстилающего слоя капсулы эндометриоидной кисты, деформация миометрия миоматозными узлами) обуславливают клинический симптомокомплекс у данных пациенток.

Диссертантом проведен сравнительный анализ диагностической информативности инструментальных методов исследования (ТВУЗИ, МРТ и колоноскопии) у больных ретроцервикальным эндометриозом.

Предложен алгоритм обследования и ведения пациенток с ретроцервикальным эндометриозом, который был дополнен исследованием микроРНК - hsa-miR-143-3p и hsa-miR-200a-3p и инструментальными методами.

Диссертационная работа Альмовой И.К. представляет собой самостоятельный труд автора. Проведено исследование 180 пациенток, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России за период 2016-2018 гг.

На I этапе выполнено клиническое и инструментальное исследование пациенток. Инструментальные методы включали

трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза, магнитно-резонансную томографию. При распространенных формах ретроцервикального эндометриоза и наличии специфических жалоб, больным выполняли колоноскопию по стандартной методике.

На II этапе проведено оперативное лечение лапароскопическим доступом 120 пациенток с ретроцервикальным эндометриозом и 60 пациенток групп сравнения. В диссертационном исследовании представлен сравнительный анализ диагностической ценности ТВУЗИ, МРТ, колоноскопии, лапароскопии. Выполнено сопоставление клинических и морфологических данных в зависимости от распространения ретроцервикального эндометриоза и степени вовлечения органов малого таза, а также молекулярно-генетический анализ микроРНК.

Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с высоким научным и методическим уровнем исследования, а также анализом данных при помощи современных статистических методов. Научные положения, выводы и практические рекомендации логичны, хорошо обоснованы и полностью аргументированы полученными результатами при проведении работы.

Оценка содержания диссертации

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.

Библиографический указатель включает 277 работы цитируемых авторов, из них 23 - на русском и 254 - на иностранных языках.

Пять задач соответствуют выбранной цели исследования. Научная новизна и практическая значимость не вызывает сомнений. Объем

исследований достаточен. Статистическая обработка материала подтверждает достоверность полученных результатов и обосновывает выводы и практические рекомендации. Поставленная цель и задачи исследования соответствуют полученным результатам.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из которых 4 в журналах рекомендуемых ВАК, а также учебное пособие «Глубокий инфильтративный эндометриоз с вовлечением влагалища и/или толстой кишки». Автореферат и опубликованные работы содержат основные положения диссертации.

Значение полученных соискателем результатов для науки и практики

Диссертационная работа имеет большую научную и практическую значимость для акушерства и гинекологии.

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 заболеваний, как эндометриоз, миома матки и полип эндометрия. В тканях эутопического эндометрия больных эндометриозом выявлены дифференциально экспрессированные гены, которые могут оптимизировать раннюю малоинвазивную диагностику ретроцервикального эндометриоза.

Оценка клинико–инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических предикторов ретроцервикального эндометриоза позволяет индивидуализировать тактику ведения пациенток с данным заболеванием.

На основании полученных данных, разработанный алгоритм обследования пациенток с ретроцервикальным эндометриозом может быть

внедрен в практику с целью повышения эффективности малоинвазивной диагностики ретроцервикального эндометриоза на ранних стадиях и индивидуализации тактики ведения пациенток с данным заболеванием.

Рекомендации по внедрению результатов диссертации

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 и могут быть использованы в практической деятельности врачей акушеров – гинекологов, а также в педагогическом процессе в высших медицинских учебных заведениях на кафедрах акушерства и гинекологии при обучении студентов и врачей.

Сформулированные автором практические рекомендации, а также комплексное представление о клинико–морфологических особенностях и диагностической ценности инструментальных методов исследования при ретроцервикальном эндометриозе, позволят оптимизировать диагностику ретроцервикального эндометриоза и могут быть использованы при скрининговом обследовании пациенток на амбулаторном этапе.

Принципиальных замечаний к рецензируемой диссертационной работе 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, содержит новое решение актуальной задачи, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии – повышение эффективности малоинвазивной диагностики ретроцервикального эндометриоза на ранних стадиях и разработка персонализированной тактики ведения пациенток с данным заболеванием.

Диссертационная работа Альмовой Индиры Курманбиевны на тему: «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 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации № 335 от 21.04.2016 г., № 748 от 02.08.2016 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а автор, Альмова Индира Курманбиевна достойна присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно – практической ценности диссертации Альмовой И.К. на тему: «Клинико–морфологические особенности и экспрессия микроРНК у больных ретроцервикальным эндометриозом» обсужден и утвержден на заседании ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта».

Протокол № 13 от 22 октября 2019 года

Рецензент:

профессор РАН, д.м.н., профессор,
руководитель отдела эндокринологии репродукции
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-
исследовательский институт акушерства,
гинекологии и репродуктологии
имени Д.О. Отта»
Специальность 14.01.01 - акушерство и гинекология,

Подпись проф. РАН, д.м.н., проф. М.И. Ярмолинской
Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук
Адрес организации:
199034, г. Санкт - Петербург, ул. Металлургическая линия, д. 3
Телефон организации: +7(812)328-98-89
E-mail: iagmail@ott.ru



Р.В. Капустин