

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, профессора РАН, доктора медицинских наук,  
профессора Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу**

**Филипповой Елены Сергеевны «Тактика ведения женщин  
репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников в  
зависимости от состояния овариального резерва», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

В настоящее время эндометриоз является актуальной проблемой не только для врачей акушеров-гинекологов, но также репродуктологов, общих хирургов, эндокринологов и других смежных специалистов. Эндометриоидные поражения яичников относятся к одной из наиболее часто встречающихся форм эндометриоза, диагностируются у 10-15% женщин репродуктивного возраста, в 30-50% являются причиной эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Существующие методы лечения эндометриоза не всегда приводят к полному излечению и возможности наступления беременности как естественным путем, так и с применением вспомогательных репродуктивных технологий. В данной связи встает вопрос о перспективах сохранения овариального резерва у пациенток с данным заболеванием. Кроме того, до сих пор нет единого мнения о патогенетических механизмах снижения овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников, а также не существует множество контраверсий по поводу тактики ведения больных с эндометриомами. В связи с этим, актуальность диссертационной работы Филипповой Елены Сергеевны не вызывает сомнений.

### **Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Целью данного исследования явилось повышение эффективности хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с

эндометриоидными кистами яичников на основании изучения состояния овариального резерва с использованием молекулярно – биологических маркеров и ранжированного подхода к оперативному вмешательству.

В соответствие с поставленной целью обоснованы и четко сформулированы задачи исследования, проведена методологическая подготовка исследования.

Проведен анализ результатов клинико-лабораторного обследования пациенток, специальных методов, морфологического и молекулярно-генетического исследований биологического материала. Диссертационная работа выполнена на большой выборке пациенток и достаточном количестве клинического материала, на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических технологий.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы приведенными результатами исследования и полностью соответствуют поставленным задачам.

### **Научная новизна**

Научная новизна заключается в изучении факторов риска развития низкого овариального резерва до и после оперативного лечения эндометриоидных кист яичников. Впервые была проведена сравнительная оценка экспрессии мкРНК и мРНК в тканях эндометриоидных кист яичника относительно тканей эутопического эндометрия, как при нормальном, так и при низком овариальном резерве. Был выполнен биоинформационный анализ транскриптомных данных на основании которого были установлены внутриклеточные сигнальные пути и процессы, участвующие в патогенезе эндометриоза и развитии низкого овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников. Выделенные с помощью биоинформационного анализа молекулярные эффекторы возможно

рассматривать в качестве перспективных мишеней для таргетной терапии эндометриоза с учетом состояния овариального резерва.

### **Практическая значимость**

Представленная работа является прикладным исследованием, результаты которого имеют важное значение для выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников.

На основании клинико–анамнестических и лабораторных данных составлена модель прогноза снижения овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников на этапе до хирургического лечения и после операции. Произведена оценка репродуктивных исходов у пациенток, перенесших оперативное вмешательство на яичниках по поводу эндометриодных кист.

На основании молекулярно – генетических методов исследования предложены новые подходы к пониманию патогенеза эндометриоидных кист яичников и их взаимосвязи с развитием низкого овариального резерва.

Выявленные факторы риска развития критического послеоперационного снижения овариального резерва, что позволило разработать практические рекомендации по ведению пациенток с низким и высоким риском развития послеоперационного низкого овариального резерва.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 26 таблицами и 21 рисунками. Диссертация выполнена на достаточном объеме

выборки и материала, достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Библиографический указатель включает 243 работ (39 отечественных и 204 зарубежных).

Во введении полностью раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, сформулированы цель и задачи исследования. В главе обзор литературы систематизированы достижения отечественных и зарубежных исследователей в области изучаемой проблемы. Даны и разъяснены основные определения, приведены данные о распространенности эндометриоза и эндометриоидных кист яичников, представлены современная классификация эндометриоза и историческая справка. Подробно изложены существующие подходы к ведению пациенток с эндометриозом. Описаны существующие на сегодняшний день способы оценки овариального резерва (возраст женщины, концентрация фолликулостимулирующего гормона, ингибина В, эстрадиола, антимюллера гормона, ультразвуковая оценка числа антральных фолликулов, объема яичников, функциональных показателей внутрияичникового кровотока) и причины его снижения при эндометриоидных кистах яичников. Описана возможная роль микроРНК в патогенезе эндометриоза и снижении овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников. Многочисленные микроРНК, экспрессирующиеся в яичниках, регулируют рост фолликулов, атрезию, овуляцию и стероидогенез и имеют важное значение в нарушении функции яичников. В связи со стабильностью и специфичностью молекул микроРНК, а также их ролью в регуляции генов, перспективно рассматривать данные молекулы в качестве биомаркеров эндометриоза.

Во второй главе описаны материалы и методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Проведенный расчет выборки свидетельствует о достаточном числе пациенток, включенных в исследование. Работа выполнена с применением современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе –

гистологического, секвенирования микроРНК, транскриптомного анализа генов-мишеней, биоинформационной обработки данных, обогащение путей и процессов внутриклеточной сигнализации с использованием биоинформационных баз данных. Методы статистической обработки данных адекватны и соответствуют дизайну исследования.

В третьей главе представлена характеристика обеих групп пациенток (87 пациенток с нормальным овариальным резервом и 49 с низким овариальным резервом при эндометриодных кистах яичников). В первом разделе проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, их жалоб и данных анамнеза, оценка овариального резерва до операции. Приведена подробная характеристика возможных факторов риска снижения овариального резерва до операции. Во втором разделе определено в динамике изменение овариального резерва через 3 и 6 месяцев после операции. Выделены подгруппы с нормальным и низким овариальным резервом после операции. Подробно изучены факторы риска снижения овариального резерва в послеоперационном периоде. В третьем разделе представлен молекулярно – генетический анализ. Изучены уровни экспрессии микроРНК в тканях эутопического и эктопического эндометрия при различном состоянии овариального резерва, установлены их различия. Выделен ряд микроРНК, характерных только для группы низкого овариального резерва, установлено статистически значимое повышение экспрессии ряда микроРНК в тканях эутопического эндометрия при низком овариальном резерве, что может служить маркером низкого овариального резерва при эндометриодных кистах яичников. С помощью транскриптомного анализа проведено исследование генов-мишеней дифференциально–экспрессированных микроРНК, установлено их количественное отличие в тканях эктопического и эутопического эндометрия при разном состоянии овариального резерва. Проведен биоинформационный анализ и обогащение путей и процессов внутриклеточной сигнализации на

основании дифференциально-экспрессированных генов. Разработана патогенетическая схема развития низкого овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами яичников.

Четвертая глава посвящена анализу результатов собственных исследований. Проведена клиническая интерпретация полученных данных с учетом отечественного и зарубежного опыта. Проанализированы и обобщены факторы риска развития низкого овариального резерва до и после операции. Расширено понимание роли микроРНК в патогенезе развития низкого овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников. Было установлено, что эндометриоидные кисты яичников обладают «токсическим влиянием» на окружающую ткань яичников, вызывая воспаление, повреждение ДНК, нарушение регуляции митоза, апоптоз в клетках гранулезы фолликулов.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации по поводу обследования пациенток с эндометриоидными кистами яичников на предоперационном этапе.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

Во время прочтения диссертационной работы возникли вопросы, которые несколько не уменьшают ее значение, а только подчеркивают интерес:

1. Какова, по Вашему мнению, тактика ведения пациенток в возрасте 35 лет с множественными эндометриоидными кистами яичников, планирующих беременность, но не в ближайшее время?

2. Существует ли необходимость в проведении противорецидивной медикаментозной терапии после оперативного лечения эндометриоидных кист яичников, и если да, то какие группы препаратов предпочтительны?

## Заключение

Диссертационная работа Филипповой Елены Сергеевны «Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриодными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства, гинекологии и репродуктологии – оптимизация алгоритмов лечения больных с эндометриодными кистами яичников.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Филипповой Елены Сергеевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Руководитель отдела эндокринологии репродукции  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта»,  
профессор РАН, доктор медицинских наук

профессор

(специальность: 14.01.01 –  
Акушерство и гинекология)

199034, Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д. 3;

Телефон: 8 (812) 325-32-20;

E-mail: [iagmail@ott.ru](mailto:iagmail@ott.ru)

 Ярмолинская Мария Игоревна

Подпись проф.РАН, д.м.н., проф. Ярмолинской М.И. заверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «Научно-исследовательский  
институт акушерства и гинекологии имени Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук Капустин Роман Викторович

«25» X 2019 года

