

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Андреевой Елены Николаевны 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

Эндометриоз – одна из самых актуальных проблем современной медицины. Эндометриоидные кисты яичников – наиболее часто встречающаяся форма генитального эндометриоза. Средний возраст пациенток, у которых диагностируется эта локализация эндометриоза достаточно молодой - 26 – 30 лет. При этом от момента манифестации симптомов эндометриоза до его выявления может пройти несколько лет. Пациентки в конечном итоге обращаются к врачам чаще всего по поводу бесплодия. Длительное существование эндометриоидной кисты оказывает токсическое влияние на окружающую ткань яичника, что приводит к снижению овариального резерва. В настоящее время, по мнению большинства гинекологов, единственным радикальным методом лечения эндометриоидных кист яичников является хирургическое вмешательство. Однако после операции также может происходить снижение овариального резерва и проблема бесплодия может быть не решена. В настоящее время не разработаны алгоритмы ведения пациенток с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва, их возраста и репродуктивных планов. Не изучен вопрос патогенеза снижения овариального резерва при эндометриоидных кистах, не изучены гены, которые возможно участвуют в данном патологическом процессе. В связи с

этим, актуальность диссертационной работы Филипповой Елены Сергеевны не вызывает сомнений.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Филипповой Е.С. выполнена на достаточном клиническом материале. Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений. В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования, современная статистическая обработка данных. В исследование включено достаточное для получения достоверных данных количество пациенток (136 женщин с эндометриодными кистами). Четко сформулированы задачи исследования. Всем женщинам, включенным в исследование, проводилась оценка состояния овариального резерва на этапе до хирургического лечения. В связи с этим, все 136 пациенток изначально были разделены на 2 группы (I группа 87 женщин с нормальным овариальным резервом и II группа с низким овариальным резервом исходно). С целью оценки овариального резерва после оперативного лечения и выявления причин снижения овариального резерва I группа была разделена на две подгруппы в зависимости от состояния овариального резерва в послеоперационном периоде. Оценка состояния овариального резерва проводилась достаточно длительно (через 3 и 6 месяцев после операции). Автором подробно проведен сравнительный анализ клинико – лабораторных данных, выявлены статистически достоверные факторы, ассоциированные со сниженным овариальным резервом до и после операции. С помощью современных молекулярно – биологических методов исследования (высокопроизводительное секвенирование, транскриптомный анализ, биоинформационная обработка данных) изучены уровни экспрессии микроРНК в тканях как эутопического, так и эктопического эндометрия, выявлены валидированные гены-мишени для дифференциально-экспрессированных микроРНК, пути и процессы, в которых участвуют данные

гены. Автором доказана разнонаправленная экспрессия микроРНК в тканях эктопического и эутопического эндометрия при различном состоянии овариального резерва. Выявлены три маркерные микроРНК (1-3p, 143-3p, 381-3p) в эутопическом эндометрии, экспрессия которых достоверно повышена при низком овариальном резерве. Статистическая обработка данных обеспечила точность и достоверность полученных результатов исследования и логично вытекающих из них выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в ходе исследования. Научные положения диссертации в достаточной степени обоснованы.

Научная новизна

Научной новизной диссертационной работы является изучение уровня экспрессии микроРНК в тканях эутопического и эктопического эндометрия при различном состоянии овариального резерва. В настоящее время достаточно широко изучена роль микроРНК в образовании неопластических процессов, регуляции генов, участвующих в развитии онкологической патологии. Связь микроРНК и эндометриоза не достаточно изучена. В литературе имеются единичные исследования микроРНК в тканях эндометриоидных кист яичников. Не проводилось научных исследований, которые бы выявляли роль микроРНК в развитии низкого овариального резерва при эндометриозе. В данной диссертационной работе подробно описаны отличия эктопического эндометрия от эутопического по уровню экспрессии микроРНК при низком и нормальном овариальном резерве. Данные отличия свидетельствуют о значительном дисбалансе регуляторных процессов в тканях эндометриоидной кисты и эндометрия в связи с отсутствием должной гормональной и гуморальной регуляции эндометрия со стороны яичников. Научная новизна диссертационной работы Филипповой Е.С. заключается также в выявлении особенности экспрессии генов в эктопическом и эутопическом эндометрии при низком и нормальном

овариальном резерве. Транскриптомный анализ подтвердил данные биоинформационного анализа о возможных генах-мишенях дифференциально экспрессированных микроРНК. Также с помощью биоинформационного анализа были обогащены сигнальные пути и процессы генов-мишеней микроРНК. На основании полученных данных о дифференциальной экспрессии микроРНК и мРНК, ассоциированных с ними путях и процессах внутриклеточной сигнализации была разработана схема патогенетического механизма снижения овариального резерва при существовании в яичнике эндометриоидной кисты. Предложенный механизм патогенеза объясняет возможные неудачи экстракорпорального оплодотворения, репродуктивные потери, бесплодие у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Впервые в эутопическом эндометрии выявлены три микроРНК, экспрессия которых достоверно выше при низком овариальном резерве. Эти данные могут использоваться с диагностической целью на ранних этапах развития эндометриоидных кист с целью прогнозирования низкого овариального резерва, когда гормональный фон в пределах нормы и антральных фолликулов достаточно.

Практическая значимость

Диссертационная работа Филипповой Е.С. имеет существенную практическую значимость для акушерства и гинекологии. Выявлены достоверные факторы, ассоциированные с низким овариальным резервом до операции и в послеоперационном периоде. Тщательный сбор анамнеза, комплексное обследование пациенток с эндометриоидными кистами яичников, изучение состояния овариального резерва до операции, выявление факторов риска снижения овариального резерва позволит выработать индивидуальную тактику ведения пациенток с целью сохранения их репродуктивной функции. Диссертантом разработан алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами в

зависимости от состояния овариального резерва и репродуктивных планов пациентки. Алгоритм может быть внедрен в практику с целью выбора оптимальной индивидуальной тактики ведения женщин с эндометриоидными кистами яичников. В диссертационной работе подробно описана хирургическая тактика, которая должна использоваться при лечении женщин с эндометриоидными кистами с целью максимального сохранения здоровой овариальной ткани и фолликулов.

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Основные положения, выводы и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Структура и объем работы

Диссертационная работа Филипповой Е.С. изложена в традиционном стиле на 164 страницах печатного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 26 таблицами и 21 рисунками.

Во введении диссертант обосновывает актуальность темы, формулирует цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. В достаточном объеме изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования в практику и апробация научной работы. Подробно отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления о патогенез эндометриоидной кисты, ее влияние на окружающую ткань яичника, взаимосвязь бесплодия с эндометриозом. Описаны методы лечения

эндометриоза, как хирургические, так и консервативные. Приведено описание микроРНК, как возможного участника в патогенитических процессах развития эндометриоза и снижения овариального резерва при эндометриодных кистах.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором описаны дизайн исследования, критерии включения и невключения в исследование, подробно описано оперативное, лабораторные и инструментальные методы оценки овариального резерва. Описаны методы молекулярно – генетического исследования, используемые базы данных для биоинформационного анализа.

В третьей главе представлена подробная характеристика обеих групп пациенток, описаны клинические данные пациенток, изучено состояние овариального резерва с помощью лабораторных и инструментальных данных. Определена частота встречаемости двусторонних эндометриодных кист, кист большого размера, III – IV стадии распространения процесса, рецидива эндометриоза, оперативного вмешательства на яичниках в анамнезе. Проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, их жалоб и данных анамнеза, оценка овариального резерва до операции. Определено 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. Изучены уровни экспрессии микроРНК в тканях эутопического и эктопического эндометрия при различном состоянии овариального резерва, установлены их различия. Произведена биоинформационная обработка данных, определены гены-мишени дифференциально экспрессированных микроРНК, сигнальные пути и процессы. Проведено транскриптомное исследование. Сопоставлены данные о дифференциальной экспрессии микроРНК и мРНК. Предложена

схема патогенетических процессов, протекающих в эндометриоидной кисте. Данные иллюстрированы достаточным количеством схем и таблиц.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведена подробная сравнительная оценка результатов собственных исследований с данными представленными в литературных источниках. Автором выделена необходимость дальнейшего исследования патогенеза эндометриоза и развития низкого овариального резерва, что позволит разработать таргетную терапию, воздействующую на определенные звенья данного процесса и предотвращение катастрофического влияния эндометриоидной кисты на здоровую ткань яичника.

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из которых 5 входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК. В проведенной работе диссертант, Филиппова Е.С., показала себя зрелым исследователем и клиницистом, способным к грамотному подбору клинического материала, выбору адекватных методов исследования. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Заместитель директора Центра,
директор Института репродуктивной медицины,
заведующая отделением эндокринной гинекологии
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ
доктор медицинских наук, профессор
117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова 11
тел.: 8 (495) 500-00-90
e-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru

« 23 » октября 2019 года



Андреева Елена Николаевна

Подпись доктора медицинских наук, Андреевой Елены Николаевны заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава РФ
доктор медицинских наук

« »

2019 года



Дзеранова Лариса Константиновна