

ОТЗЫВ

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

В настоящее время эндометриоз является важной медико-социальной проблемой. До 40% пациенток с эндометриоидными кистами яичников сталкиваются с проблемами бесплодия. По мнению многих ученых, формирование эндометриоидных кист яичников происходит из первичных эндометриоидных имплантов на брюшине малого таза, либо из поверхностного очага эндометриоза, контактирующего с корковым слоем яичников. Уже на данном этапе развития эндометриоидных кист яичников пациенток может беспокоить болевой синдром. Задержки в постановке диагноза от момента манифестации симптомов могут составлять более пяти лет, когда пациентка обращается к врачу с целью реализации репродуктивной функции. Отсутствие ранней диагностики и часто бессимптомное течение эндометриоза лежит в основе снижения овариального резерва за счет влияния кисты на ткани яичника. Расширение знаний в вопросах патогенеза эндометриоидных кист яичников и их взаимосвязи со снижением овариального резерва позволит разработать лечебные и профилактические методы и предотвратить развитие бесплодия у пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников. Как наличие эндометриоидных кист яичников, так и оперативные вмешательства на яичниках оказывают выраженное влияние на овариальный резерв, снижая вероятность наступления беременности, в том числе, при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий.

Особенно актуальным представляется изучение состояния овариального резерва до оперативного лечения у пациенток с эндометриоидными кистами яичников, а также изменений овариального резерва после операции. Определение овариального резерва до и после операции играет важную роль в сохранении и восстановлении репродуктивного здоровья женщин с эндометриоидными кистами яичников. Выявление факторов патологического воздействия на ткани яичника может способствовать развитию дополнительных подходов в терапии эндометриоза и профилактики снижения овариального резерва.

Цель исследования четко сформулирована. Поставленные задачи полностью раскрывают цель работы. Для достижения цели разработан четкий дизайн исследования, определены критерии включения и исключения пациенток из исследования.

В диссертационной работе Филипповой Елены Сергеевны проводилось изучение клинико-лабораторных данных пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников, изучалось состояние овариального резерва до операции, были выявлены факторы риска снижения овариального резерва в послеоперационном периоде и сформированы группы риска низкого овариального резерва после операции. Подробно изучена репродуктивная функция пациенток в группах нормального и низкого овариального резерва. Установлено, что в группе низкого овариального резерва как до, так и после оперативного лечения, процент реализации репродуктивной функции остается не высоким. В группе женщин с сохраненным овариальным резервом после операции в большинстве случаев удается восстановить фертильность. На основании полученных данных автором разработан алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва до операции, репродуктивных планов пациенток.

В данной работе большое внимание уделялось изучению патогенетических процессов, происходящих при развитии эндометриозной кисты и ее токсического влияния на окружающую ткань яичников. В последнее время активно исследуется роль микроРНК в регуляции экспрессии генов как в норме, так и при патологии. МикроРНК способны регулировать процессы пролиферации, дифференцировки, воспаления, апоптоза, гемопоеза, эмбрионального развития и онкогенеза. В работе Филипповой Елены Сергеевны с помощью современных молекулярно – генетических методов исследования (высокопроизводительного секвенирования, транскриптомный анализ экспрессии генов и микроРНК в образцах тканей, полученных в ходе оперативного вмешательства, биоинформационного анализа) оценена роль дифференциально экспрессирующихся микроРНК в патогенезе эндометриоза яичников. Усиановлено, что снижение функции яичника связано с изменением экспрессии генов в тканях эктопического и эутопического эндометрия: низкий овариальный резерв характеризуется значительным снижением числа дифференциально экспрессированных генов. Подробно описаны патогенетические процессы, приводящие к снижению овариального резерва в результате персистенции эндометриозных кист в яичниках (повышение экспрессии генов воспаления, окислительного стресса, как следствие повреждение ДНК, нарушение репарации ДНК и нарушение процессов, регулирующих переход между стадиями митотического цикла). Данные патологические процессы, реализующиеся в эндометриозной кисте, могут оказывать аналогичное генотоксическое действие на окружающую здоровую ткань яичника, приводя к нарушению регуляции клеточного цикла в клетках фолликулов и последующему бесплодию.

В автореферате представлены степень разработанности темы, приведены методология и основные этапы проведенного исследования, результаты, выводы и практические рекомендации, отражен личный вклад автора.

Представленные в автореферате данные имеют важное научное и практическое значение и позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа Филипповой Елены Сергеевны на тему «Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва» является законченным научным исследованием, соответствующим требованиям пункта 9. «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Профессор кафедры
акушерства и гинекологии №1
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

394036 г. Воронеж,
ул. Студенческая, д. 10
Телефон: 8 (473) 257-96-74
Электронная почта: mail@vrngmu

Иванович

«29» сентября 2019 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Фролова Михаила Вадимовича заверяю

Начальник управления кадров
ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бу
Минздрава России

394036 г. Воронеж,
ул. Студенческая, д. 10
Телефон: 8 (473)259-37-56
Электронная почта: skorynin.sergey@mail.ru

Скорынин Сергей Иванович

«29» сентября 2019 года

ОТЗЫВ

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

Диссертационная работа Филипповой Елены Сергеевны посвящена важной проблеме современной медицины – повышению эффективности хирургического лечения больных репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников. Эндометриоидные кисты яичников встречаются у 10% пациенток репродуктивного возраста. До 50% пациенток с эндометриоидными кистами страдают бесплодием. Бесплодие при эндометриоидных кистах яичников связывают как с токсическим повреждающим действием эндометриоидной кисты на окружающую ткань яичника, так и в результате оперативного вмешательства. Установлено, что при наличии эндометриоидной кисты развиваются дистрофические процессы в гранулезных клетках фолликулов, изменяется состав фолликулярной жидкости, повышается апоптотический индекс клеток гранулезы, ускоряются процессы дегенерации ооцитов. Все выше перечисленное приводит к бесплодию, неудачным попыткам экстракорпорального оплодотворения у данных пациенток. Повреждение ткани яичника при оперативном лечении эндометриоза ведет к значительному снижению и без того скомпрометированного овариального резерва, снижая шансы пациентки на успешную реализацию репродуктивной функции. В данной связи, проведенное исследование является современным и актуальным.

В диссертационной работе проведен анализ клинико-anamnestических, антропометрических и лабораторных данных пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Особое внимание уделено оценке овариального резерва до и после оперативного лечения. Проводили транскриптомные исследования методами высокопроизводительного секвенирования, микроматричного анализа и ПЦР в реальном времени. Полученные списки дифференциально экспрессированных генов и генов-мишеней дифференциально экспрессированных микроРНК обогащали по базам данных внутриклеточных сигнальных путей и биологических

процессов для выявления наиболее значимых каскадов передачи сигнала, в которых задействованы соответствующие мишени. В результате биоинформационного анализа был получен список путей и процессов, из которого по статистическим критериям были отобраны наиболее значимые. Выборки репрезентативны, число пациенток в группах сравнения достаточно для получения достоверных результатов. Результаты исследования проанализированы с применением современных методов статистического анализа. Интерпретация данных основана на тщательном анализе полученных результатов с учетом отечественного и зарубежного опыта.

Научная новизна, научное и практическое значение проведенной работы не вызывает сомнений. Выявлены факторы риска развития послеоперационного низкого овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами яичников: стадия развития эндометриоза, уровень АМГ до операции, суммарный диаметр кист до операции и резекция очагов эндометриоза на яичниках. Определены пороговые значения выявленных факторов риска развития послеоперационного низкого овариального резерва у пациенток с эндометриоидными кистами яичников. Внедрение результатов исследования в практику и ее апробация соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертационным работам. Материалы исследования представлены в достаточном количестве публикаций. 5 печатных работ опубликованы в журналах, рекомендуемых ВАК.

Результаты работы, представленные в автореферате, позволяют оценить диссертационную работу Филипповой Елены Сергеевны на тему «Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва» как научно-квалификационную работу, в которой содержится решение задачи, имеющей значение для развития знаний в области акушерства и гинекологии. Разработан алгоритм ведения пациенток репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва. У пациенток группы высокого риска развития послеоперационного низкого овариального резерва предложены меры по увеличению вероятности реализации репродуктивной функции. Предложена патогенетическая схема процессов, приводящих к снижению овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников.

Диссертационная работа Филипповой Елены Сергеевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 - акушерство и гинекология».

Профессор кафедры
акушерства и гинекологии №1
института клинической медицины
ФГАОУ ВО Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Брюнин Дмитрий Викторович

119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2.
тел.: 8 (499) 248-54-35
e-mail: rektorat@sechenov.ru

«25» 8 2019 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Брюнина Дмитрия Викторовича заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первого МГМУ
им. И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет)
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор



Воскресенская Ольга Николаевна

119991, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2.
тел.: 8 (499) 248-54-35
e-mail: rektorat@sechenov.ru

«25» 8 2019 года

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Филипповой Елены Сергеевны на тему «Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриодными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 – акушерство и гинекология»

Диссертационная работа Филипповой Елены Сергеевны посвящена повышению эффективности хирургического лечения женщин репродуктивного возраста с эндометриодными кистами яичников на основании изучения состояния овариального резерва с использованием молекулярно – биологических маркеров и ранжированного подхода к оперативному вмешательству.

Эндометриодные кисты яичников наиболее часто встречающаяся форма генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста. Основной проблемой пациенток с эндометриодными кистами яичников является бесплодие. В настоящее время проводится множество исследований по поводу взаимосвязи бесплодия и эндометриоза, влияния эндометриодных кист на состояние фолликулов. Несмотря на это, этиология и патогенез эндометриодных кист, а также их влияние на овариальный резерв все еще недостаточно изучены. Отсутствует единый подход к ведению пациенток репродуктивного возраста с эндометриодными кистами яичников среди хирургов и репродуктологов. Снижение овариального резерва у пациенток при длительном существовании эндометриодной кисты, несовершенство хирургического лечения и риски повреждения ткани яичников во время операции, невысокая частота успешной реализации репродуктивной функции женщин после операции диктуют необходимость дальнейших исследований в этой области и разработки единого алгоритма ведения данных пациенток.

В работе проведена оценка овариального резерва пациенток с эндометриодными кистами яичников на дооперационном и послеоперационном этапах. Определена диагностическая и прогностическая значимость клинико-лабораторных данных в отношении развития низкого овариального резерва. С использованием новейшего метода (высокопроизводительного секвенирования) произведено изучение

экспрессии микроРНК в тканях эктопического и эутопического эндометрия, представлена подробная их характеристика в группах пациенток с различным состоянием овариального резерва. Выполнен транскриптомный анализ генов-мишеней дифференциально экспрессированных микроРНК. С помощью биоинформационных технологий выделены сигнальные пути и биологические процессы для выявления наиболее значимых каскадов передачи сигнала, в которых задействованы соответствующие мишени. Изучены патогенетические механизмы, происходящие в эндометриоидной кисте и приводящие к повреждению здоровой ткани яичников, фолликулов и как следствие, к снижению овариального резерва.

Автореферат написан в традиционном формате, содержит все обязательные разделы: актуальность темы исследования, степень разработанности темы исследования, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, личный вклад автора, отражены степень достоверности полученных результатов, апробация и внедрение результатов исследования в практику.

В работе применены современные и высокотехнологичные методы исследования – общие, лабораторные, специальные (ультразвуковое, гистологическое, высокопроизводительное секвенирование, микроматричный анализ, ПЦР в реальном времени, биоинформационный анализ). При обработке полученных данных использованы адекватные критерии статистического анализа.


Научная новизна и практическая значимость диссертации не вызывает сомнений. На основании проведенного диссертантом исследования разработаны критерии оценки риска развития послеоперационного низкого овариального резерва. Выводы диссертации соответствуют поставленным задачам. Положения, выносимые на защиту, научно обоснованы. Практические рекомендации подчеркивают значимость проведенной работы и могут быть использованы в клинической деятельности. Основные результаты диссертации опубликованы в отечественной научной периодике.

Представленные в автореферате данные имеют важное научное и практическое значение и позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа Филипповой Елены Сергеевны на тему «Тактика ведения женщин репродуктивного возраста с эндометриоидными кистами яичников в зависимости от состояния овариального резерва» является

законченным научным исследованием, соответствующим требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. №748), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «Акушерство и гинекология».

Профессор кафедры репродуктивной
медицины и хирургии
факультета дополнительного
профессионального образования
ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

127473 г. Москва,
ул. Делегатская, д. 20, стр.1
Телефон: 8 (495) 609-67-00
Электронная почта: msmsu@msmsu.ru



Киселев Станислав Иванович

«24» 2019 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Киселева Станислава Ивановича заверяю:

Учёный секретарь ФГБОУ ВО
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

127473 г. Москва,
ул. Делегатская, д. 20, стр.1
Телефон: 8 (495) 609-67-00
Электронная почта: msmsu@msmsu.ru



Васюк Юрий Александрович

«24» 2019 года