

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, Кира Евгения Федоровича на диссертационную работу Межлумовой Натальи Арсеновны на тему «Повышение эффективности методов диагностики и прогнозирования течения различных форм наружного генитального эндометриоза на основании определения молекулярных маркеров», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Межлумовой Натальи Арсеновны «Повышение эффективности методов диагностики и прогнозирования течения различных форм наружного генитального эндометриоза на основании определения молекулярных маркеров» посвящена актуальному в наше время вопросу оптимизации диагностики, тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения.

Согласно данным различных литературных источников, эндометриоз поражает 7-15% женщин репродуктивного возраста. В связи с тем, что эндометриоз может протекать бессимптомно, его истинную распространенность оценить затруднительно. Учитывая многоликость клинических симптомов: циклические и хронические боли, бесплодие, аномальные маточные кровотечения, нарушение функции соседних органов и другие жалобы, снижающие качество жизни, эндометриоз остается одной из самых социально и демографически значимых заболеваний, требующих мультидисциплинарного подхода.

Эктопические очаги эндометриоидной ткани могут иметь разнообразную локализацию в брюшной полости: в ретроцервикальном пространстве, на ректовагинальной перегородке, в мочевом пузыре, брюшине, матке, прямой кишке, аппендиксе и яичниках, таким образом данная проблема является актуальной не только для гинекологов, но и для врачей других специальностей.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа построена по классическому типу, изложена на 143 страницах печатного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, а также выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Работа содержит 24 таблицы и 9 рисунков. Библиографический указатель включает 299 источников: 55 отечественных и 244 зарубежных. Тщательный и критический анализ литературных источников позволил автору исследования логично обосновать цель и задачи исследования.

Основной целью диссертационной работы явилось повышение эффективности методов диагностики и прогнозирования течения различных форм наружного генитального эндометриоза на основании определения молекулярных маркеров у пациенток репродуктивного возраста. Поставленные задачи соответствуют цели исследования.

Научная новизна и практическая значимость исследования не вызывают сомнения.

В обзоре литературы подробно описаны современные данные о молекулярно-биологических особенностях эутопического и эктопического эндометрия женщин с эндометриозом, современные представления о методах лечения этого заболевания, а также факторах риска рецидивирования.

В главе посвященной материалам и методам исследования автором представлен объем исследования, обосновываются применяемые методы исследования. Работа выполнена в несколько этапов на достаточном клиническом материале с применением современных методов исследования: клинико-anamnestических, инструментальных, эндоскопических, лабораторных, молекулярно-генетических, гистологических и статистических. Выбор адекватных и современных методов исследования, их соответствие поставленным цели и задачам позволили автору поэтапно

Методы, применяемые в данной диссертационной работе, являются современными и высокоинформативными. Статистическая обработка полученных результатов исследования проведена грамотно и корректно. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в ходе исследования. Научные положения диссертации в достаточной степени обоснованы.

Практическая значимость работы

Обследование женщин репродуктивного возраста с болевым синдромом и/или бесплодием с помощью малоинвазивного метода – биопсии эндометрия на miR-143-3p, miR-106b-5p и miR-1-3p позволит выявлять женщин с наличием наружного генитального эндометриоза. Тем самым молекулярные маркеры наружного генитального эндометриоза в эутопическом эндометрии помогут оптимизировать раннюю малоинвазивную диагностику данного заболевания. Обнаруженные маркеры и их гены-мишени позволяют расширить представления о патогенезе эндометриоза и определить возможные молекулярные мишени для терапевтического воздействия. Проведение комплексного исследования молекулярных характеристик в тканях эндометрия позволит осуществить более тщательный клинико-лабораторный контроль за течением заболевания. Мониторинг предложенных параметров позволит своевременно направлять пациенток для оперативного вмешательства и оценивать эффективность проводимого лечения, а также в послеоперационном периоде рекомендовать возможность применения гормональной терапии, либо безотлагательно планировать беременность. Внедрение нового алгоритма диагностики эндометриоза позволит выявить заболевание на ранней стадии, своевременно назначить лечение и предотвратить возникновение рецидивов.

лечения данного заболевания в анамнезе. Таким образом, группа сравнения сформирована правильно.

Для исследования в зависимости от локализации наружного генитального эндометриоза 100 исследуемых пациенток были разделены на две группы: I – 55 пациенток с эндометриоидными кистами яичников, II группа – 45 пациенток с ретроцервикальным эндометриозом. Автор исследования проводит оценку клиничко-анамнестических факторов риска развития наружного генитального эндометриоза, устанавливает связь развития данного заболевания с наличием преморбидного фона в виде перенесенных воспалительных заболеваний, а также выявляет роль наследственных факторов. Также в своем исследовании автор определяет частоту наступления беременности после оперативного лечения по поводу эндометриоза в зависимости от его локализации, а также вероятность и частоту рецидивирования данного заболевания.

В молекулярной части работы обнаружены молекулярные маркеры и их гены-мишени, позволяющие расширить представления о патогенезе эндометриоза, а также в перспективе использоваться для малоинвазивной диагностики, прогнозирования течения и возможно, для дальнейшей не гормональной терапии эндометриоза. В эутопическом эндометрии у пациенток с наружным генитальным эндометриозом в обе фазы менструального цикла обнаружено повышение экспрессии трех микроРНК: miR-143-3p, miR-106b-5p и miR-1-3p. Используя данные микроРНК в перспективе возможно диагностировать эндометриоз с помощью биопсии эндометрия. Также в стромальных клетках, полученных от пациенток с рецидивом эндометриоидной кисты яичника выявлено четыре белка с измененной экспрессией: статмин-1, белок теплового шока A2, кальпонин-1 и аннексин-A4. Таким образом, оценка изменения экспрессии данных белков в тканях эктопического эндометрия может рассматриваться как потенциальный способ прогнозирования рецидива при эндометриоидных кистах яичников.

ведения пациенток после оперативного лечения. Иммунные, генетические и гормональные маркеры в тканевых образцах могут стать надежными предикторами рецидивирования различных форм наружного генитального эндометриоза. Однако, роль этих факторов в качестве предикторов рецидивирования данного заболевания оценивалась в единичных исследованиях и пока остается недостаточно изученной.

Таким образом, оптимизация тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения должна проводиться с использованием молекулярных маркеров для ранней неинвазивной/малоинвазивной диагностики и прогнозирования рецидивирования. Данная задача является чрезвычайно актуальной в настоящее время.

Таким образом, диссертационная работа Межлумовой Натальи Арсеновны является актуальной, а поставленная автором цель исследования четко сформулирована и правомерна. Из поставленной цели логично вытекают задачи.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Диссертационная работа выполнена на достаточной для получения достоверных данных выборке обследованных пациенток: 100 пациенток с гистологически подтвержденным диагнозом наружного генитального эндометриоза и 30 пациенток без эндометриоза, выступивших в качестве группы сравнения. Отсутствие эндометриоза у пациенток группы сравнения подтверждалось при помощи ультразвукового и лапароскопического исследований. Пациентки группы сравнения также не имели оперативного

Прогрессирование заболевания приводит к развитию осложнений, связанных с нарушением физиологических функций поражаемых органов, болевым синдромом и бесплодием, которые сопровождаются выраженными психологическими переживаниями, значительно влияющими на качество жизни пациенток. Поэтому поиск методов ранней диагностики эндометриоза и его рецидивов является актуальной проблемой современной гинекологии. На сегодняшний день лапароскопия остается наиболее информативным инструментом в диагностике эндометриоза, однако маловероятно, чтобы женщины репродуктивного возраста подвергали себя этой инвазивной процедуре только с целью диагностики, особенно в тех случаях, если можно временно ослабить симптомы заболевания с помощью имеющихся терапевтических средств.

Несмотря на то, что исследования патогенеза эндометриоза в течение десятилетий привели к пониманию гормональных и негормональных механизмов, участвующих в развитии и персистенции заболевания, эффективные терапевтические схемы лечения и методы ранней неинвазивной диагностики эндометриоза по-прежнему отсутствуют. В последнее десятилетие идет поиск молекулярных маркеров для неинвазивной/малоинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза. Использование современных молекулярных методов позволит найти такие маркеры и разработать тест системы для ранней неинвазивной/малоинвазивной диагностики этого заболевания.

Эндометриоз является патологическим процессом с рецидивирующим течением, который формируется и развивается на фоне дисбаланса иммунных, генетических и гормональных механизмов. Разработка эффективных методик прогнозирования рецидивирования наружного генитального эндометриоза позволит определить более четкие показания для назначения различных вариантов гормональной терапии в послеоперационном периоде или безотлагательное планирование беременности, что повысит эффективность

обосновать полученные результаты и определить их в виде выводов и практических рекомендаций.

В результатах собственных исследований проанализированы клинико-анамнестическая характеристика, интраоперационные данные, молекулярные и патоморфологические характеристики пациенток исследуемых групп. Также проведена оценка ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения, а именно, восстановления и реализации репродуктивной функции, развития рецидивов заболевания.

Диссертантом выполнено исследование молекулярных характеристик в тканях эктопического и эутопического эндометрия у пациенток с эндометриоидными кистами яичников и ретроцервикальным эндометриозом в пролиферативную и секреторную фазу менструального цикла. Выявлено 12 микроРНК, экспрессия которых не зависит ни от локализации, ни от фазы цикла. Далее проведен сравнительный анализ экспрессии микроРНК в эутопическом эндометрии больных эндометриозом относительно пациенток без данной патологии в обе фазы менструального цикла. Пересечение списков дифференциально экспрессируемых микроРНК для пролиферативной и секреторной фазы менструального цикла показало три микроРНК общих для обеих фаз: miR-143-3p, miR-106b-5p и miR-1-3p. Обнаруженные микроРНК в перспективе могут иметь практическое применение, так как биопсия эндометрия является малоинвазивной процедурой.

Для полученных в ходе исследования списков дифференциально экспрессируемых микроРНК был произведен поиск их потенциальных генов-мишеней. Определены клеточные процессы, связанные с канцерогенезом, ангиогенезом и дифференцировкой. Особого внимания также заслуживает обогащение по пути регуляции репарации ДНК с участием микроРНК. Активация данного пути может свидетельствовать о повышении уровня повреждений ДНК в стромальных клетках вследствие развития воспаления и оксидативного стресса в эктопическом эндометрии, а также окружающих его тканях. Полученные в результате биоинформатического анализа данные могут служить подтверждением существенной роли выявленных в ходе

исследования дифференциально экспрессируемых микроРНК в патогенетических механизмах развития наружного генитального эндометриоза.

В группе пациенток, у которых впоследствии выявлен рецидив эндометриоидной кисты яичника в стромальных клетках, выявлено четыре белка, экспрессия которых отличалась в сравнении с пациентками без рецидива данного заболевания. Было выявлено два белка с пониженной экспрессией – статмин-1 и белок теплового шока А2, и два белка с повышенной экспрессией – кальпонин-1 и аннексин-А4.

В результате секвенирования малых РНК из образцов тканей эндометрия пролиферативной фазы было установлено, что в эутопическом и эктопическом эндометрии идентифицируется 197 пивиРНК. Проведен функциональный анализ выявленных дифференциально экспрессируемых пивиРНК, согласно результатам которого показано участие генов-мишеней в сигнальных каскадах, которые вовлечены в регуляцию клеточного деления и метаболизма. С этими каскадами могут быть связаны выявленные пути, задействованные в метаболизме сахаров и азотистых оснований. Обращает также на себя внимание присутствие процессов, ассоциированных с различными новообразованиями. Таким образом, проведенный анализ позволил впервые верифицировать дифференциальную экспрессию пивиРНК в тканях эндометриоидных кист яичников и в эутопическом эндометрии.

В обсуждении полученных результатов данные настоящего исследования подробно проанализированы и сопоставлены с результатами отечественных и зарубежных исследований по данной тематике. Выделена актуальность и практическая значимость проведенной исследовательской работы. Автор логично и грамотно обосновывает полученные результаты исследования.

Выводы и практические рекомендации отвечают поставленным задачам, логично вытекают из результатов собственных исследований, имеют тщательное обоснование и доказательную базу.

Практические рекомендации имеют основание быть внедренными в клиническую практику.

В списке литературы содержится достаточное количество литературных источников с преобладанием зарубежных.

По теме диссертационной работы опубликовано 4 печатные работы, из них 3 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Опубликованные работы и автореферат полностью отражают суть диссертации.

Диссертационная работа Межлумовой Натальи Арсеновны не вызывает принципиальных замечаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Межлумовой Натальи Арсеновны на тему: «Повышение эффективности методов диагностики и прогнозирования течения различных форм наружного генитального эндометриоза на основании определения молекулярных маркеров», является законченным научно-квалифицированным исследованием и содержит новое решение актуальной научно-практической задачи акушерства и гинекологии относительно тактики обследования и ведения пациенток с наружным генитальным эндометриозом до и после оперативного лечения.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Межлумовой Натальи Арсеновны на тему: «Повышение эффективности методов диагностики и прогнозирования течения различных форм наружного генитального эндометриоза на основании определения молекулярных маркеров» 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 01.10.2018 г. №1168),
предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант, Межлумова
Наталья Арсеновна, заслуживает присуждения искомой ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 – акушерство и
гинекология».

Доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор, заслуженный деятель науки РФ,
заслуженный врач РФ, академик РАЕН,
заведующий кафедрой
женских болезней и репродуктивного
здоровья ИУВ ФГБУ «Национальный
медико-хирургический
Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Кира Е.Ф. Федорович Кира

Подпись доктора медицинских наук, профессора,
Кира Е.Ф. заверяю:

Ученый секретарь ректората ИУВ
ФГБУ «Национальный медико-хирургический
Центр имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
доктор медицинских наук,
профессор



Сергей Анатольевич Матвеев

105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70
Тел: +7 (499) 464-03-03;
e-mail: info@pirogov-center.ru

«29» октябрь 2020 г.