

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора  
Тихомирова Александра Леонидовича на диссертационную работу Согоян  
Нелли Серёжаевны на тему «Прогнозирование рисков развития и  
рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста  
после реконструктивно-пластических операций с использованием  
молекулярно-генетических методов исследования», представленной на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

**14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

Миома матки на сегодняшний день остается самой распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы. Частота ее выявления варьирует от 50% среди женщин репродуктивного возраста до 80 % у женщин постменопаузального периода. Высока доля оперативных вмешательств по поводу данного заболевания, до 50-60% хирургических операций в гинекологических стационарах проводится по поводу симптомной миомы матки, при этом вероятность рецидивирования может достигать 90 %. Несмотря на активное развитие молекулярно-биологических методов исследования патогенез миомы матки до сих пор остается одной из малоизученных тем репродуктивной медицины. Однако доказана высокая роль генетических и эпигенетических нарушений в развитии данного заболевания. В связи с этим поиск генетических маркеров лейомиомы матки может внести существенный вклад в понимание патогенеза заболевания, оптимизацию диагностики и лечения, а также позволит прогнозировать риски развития и рецидивирования заболевания.

Диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны, посвященная повышению эффективности методов диагностики и прогнозирования развития и рецидивирования миомы матки на основании выявления генетических маркеров у пациенток репродуктивного возраста, является чрезвычайно актуальной в настоящее время. Автором убедительно сформулирована цель исследования, а поставленные задачи соответствуют обозначенной цели.

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

Диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны выполнена на достаточном клиническом материале. Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений в связи с высоким научным и методологическим уровнем исследования, а также анализом данных при помощи современных статистических методов.

Проведено общеклиническое обследование и оперативное лечение 345 пациенток, находившихся на лечении в отделении гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий – академик РАН Л.В. Адамян) в период с 2016 по 2019 гг. В зависимости от отягощенности анамнеза по миоме матки пациентки были разделены на 3 группы: I группа — женщины с отягощенным семейным анамнезом по миоме матки, в которую были включены 141 пациентка, II группа была представлена 119 женщинами без отягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию, третью группу составили 45 женщин, не имеющих точной информации о семейной отягощенности и группа сравнения была представлена 40 пациентками в постменопаузе без миомы матки и отягощенного семейного анамнеза по данному заболеванию. В каждой группе были выделены подгруппы с рецидивом миомы матки после проведенного органосохраняющего оперативного лечения.

В результате клинико-анамnestического обследования пациенток и дальнейшего хирургического лечения были выявлены клинические факторы рецидивирования миомы матки, среди которых отмечены отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, повышенный индекс массы тела, наличие более 2 миоматозных узлов.

Молекулярно-генетическое исследование было проведено в три этапа. На первом этапе проведен анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12, в результате которого выявлена ассоциация данных хромосомных изменений с отягощенностью семейного анамнеза и подтверждена моноклональная природа лейомиомы матки.

Полногеномное генотипирование пациенток с положительным статусом в гене MED12 и отягощенным семейным анамнезом по миоме матки и женщин группы сравнения, представляющее второй этап исследования, позволило выявить однонуклеотидные полиморфизмы, статистически отличающиеся в группах сравнения и являющиеся «кандидатными» в патогенезе миомы матки.

На третьем этапе исследования проведено генотипирование женщин по выбранным значимым однонуклеотидным полиморфизмам с разделением на группы в зависимости от отягощенности семейного анамнеза по миоме матки. Данный этап позволил соискателю выявить генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития миомы матки, которые представлены часто встречающимися вариантами аллелей обнаруженных 6 полиморфизмов. «Минорные» варианты данных однонуклеотидных полиморфизмов являются «протективными». В случае rs2861221 обнаружен вариант GG, который может быть оценен в качестве «протективного» маркера - его наличие в геноме женщин может свидетельствовать об отсутствии риска рецидивирования миомы матки.

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 выявление клинических и генетических маркеров развития и рецидивирования миомы матки у пациенток репродуктивного возраста после реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки.

На основании проведенного исследования были выявлены клинико-анамнестические факторы развития и рецидивирования миомы матки, среди которых наиболее значимыми по мнению автора являются наследственная предрасположенность к развитию миомы матки, повышенный индекс массы тела и наличие более 2 миоматозных узлов.

Оценка ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения миомы матки позволила определить частоту наступления беременности: выявлено, что после реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки частота наступления беременности, как самопроизвольной, так и в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий выше у женщин без отягощенности семейного анамнеза по данному заболеванию.

Анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена позволил выявить однонуклеотидные замены в 132 и 107 положениях, а также вставки продолжительностью 4 н.п., которые ранее в источниках литературы не были описаны, что может свидетельствовать об их специфичности для женщин российской популяции. По мнению автора обнаруженные в экзоне 2 гена MED12 мутации, в частности однонуклеотидная замена 131 G/A, ассоциированы с развитием «семейных» форм данного заболевания.

Полногеномное генотипирование и последующее изучение кандидатных полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069 с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определило маркеры для прогнозирования рисков развития и рецидивирования миомы матки. С высоким риском развития миомы матки ассоциированы часто встречающиеся варианты аллелей данных полиморфизмов, а наличие «минорных»,

протективных вариантов, свидетельствует о низком риске развития заболевания.

### **Практическая значимость**

Диссертационная работа имеет существенную практическую значимость в области акушерства и гинекологии. Помимо клинических факторов рецидивирования заболевания, выявлены также и генетические маркеры, основанные на анамнестических данных, позволившие разработать практические рекомендации и алгоритм ведения женщин репродуктивного возраста. Их внедрение может способствовать оптимизации тактики хирургического лечения, послеоперационной реабилитации и профилактики рецидива заболевания.

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

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа Согоян Н.С. изложена в традиционном стиле на 161 странице 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 27 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель включает 169 источников: 18 отечественных и 151 зарубежный.

Во введении диссидентант 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 аprobация научной работы. Подробно отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления о факторах риска развития миомы матки, клинической картине заболевания, методах лечения и диагностики. Описаны основные звенья патогенеза заболевания, среди которых существенную роль играют хромосомные нарушения, в соответствии с чем представлены преимущества применения генетических маркеров в диагностике заболевания, прогнозировании рисков развития и рецидивирования лейомиомы матки.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором описаны дизайн исследования, критерии включения и исключения, техника оперативного лечения, лабораторные и инструментальные методы исследования. Подробно представлен молекулярно-генетический этап исследования с использованием методов биоинформационического и статистического анализов.

Третья глава посвящена анализу результатов собственных исследований. В первом разделе представлена подробная характеристика пациентов. Проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, изучены жалобы и анамнестические особенности, менструальная и репродуктивная функции, сопутствующая гинекологическая и экстрагенитальная патология. Подробно изучены возможные факторы риска рецидивирования миомы матки.

Во втором разделе третьей главы проведена оценка результатов обследования, хирургического лечения 305 пациенток с миомой матки на основе анализа данных предоперационного периода, ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения, реализации репродуктивной функции.

В третьем разделе освещены результаты генетического исследования тканей миоматозных узлов и образцов крови пациенток, изучены соматические мутации в экзоне 2 гена MED 12, проведено полногеномное генотипирование и биоинформационский анализ полученных результатов, в ходе которого

отобраны статистически значимые 6 однонуклеотидных вариантов полиморфизма rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069, изученные в дальнейшем на большой выборке пациенток.

В четвертой главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведена подробная сравнительная оценка результатов собственных исследований с данными, представленными в литературных источниках.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации по обследованию пациенток с миомой матки и высоким риском развития и рецидивирования заболевания.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

### **Заключение**

Диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны на тему «Прогнозирование рисков развития и рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста после реконструктивно-пластиических операций с использованием молекулярно-генетических методов исследования» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства и гинекологии — повышение эффективности прогнозирования рисков развития и рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластиических операций у пациенток репродуктивного возраста с использованием молекулярно-генетических методов исследования. Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны 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 ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 - акушерство и гинекология».

Доктор медицинских наук,  
профессор, профессор кафедры  
акушерства и гинекологии  
ФГБУ ВО «Московский  
государственный  
медицинско-стоматологический

университет имени А.И. Евдокимова»

Александр Леонидович Тихомиров

*АЛТ*

127472, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.  
тел.: +7 (495) 609-67-00  
e-mail: mail@msmsu.ru

*«20*

*января* 2020 года

Подпись доктора медицинских наук, профессора Тихомирова А.Л заверяю:  
Ученый секретарь  
ФГБУ ВО «Московский  
государственный  
медицинско-стоматологический  
университет имени А.И. Евдокимова»  
д.м.н.

Андрей Васюк

127472, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1.  
тел.: +7 (495) 609-67-00  
e-mail: mail@msmsu.ru

*«      » 2020 года*