

“УТВЕРЖДАЮ”



Директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта»

Член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук,
профессор Коган И.Ю.

“03”

11.2020 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Согоян Нелли Серёжаевны на тему «Прогнозирование рисков развития и рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластиических операций у пациенток репродуктивного возраста с использованием молекулярно-генетических методов исследования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы диссертации

На сегодняшний день миома матки является важной медицинской проблемой и имеет большую социально-демографическую значимость в системе здравоохранения большинства стран мира. В последние годы отмечается четкая тенденция роста заболеваемости, особенно среди женщин репродуктивного возраста. Высокая частота встречаемости данного заболевания, достигающая от 50% в репродуктивном периоде, до 70% - 80% среди женщин в перименопаузальном периоде, придает миоме матки не только медицинскую, но и социальную значимость.

Миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы, приводящей к значительным нарушениям репродуктивной и менструальной функции, развитию бесплодия, нарушению функции смежных органов, снижению работоспособности и качества жизни.

В настоящее время одним из приоритетных направлений является изучение молекулярно-генетических факторов, объясняющих механизм развития этого заболевания, а также вероятность его рецидивирования. Несмотря на большое количество исследований в области изучения

генетических механизмов развития миомы матки, до сих пор не выявлены маркеры ранней диагностики и прогнозирования рисков развития и рецидивирования данного заболевания, особенно с учетом клинико-анамнестических особенностей.

В связи с этим, диссертационное исследование, выполненное Согоян Н.С., посвященное повышению эффективности методов ранней диагностики и прогнозирования рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластических операций на основании выявления соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* и определения вариантов аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069 в качестве маркеров развития и рецидивирования миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, является новым и перспективным направлением современной медицины, а тема диссертации – актуальной.

Связь исследований с планом научно-исследовательских работ учреждения, где выполнялась работа

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с темой научной работы «Совершенствование тактики ведения больных доброкачественными заболеваниями органов репродуктивной системы с использованием высокотехнологичных методов функциональной визуальной диагностики и панели молекулярно-биологических маркеров прогрессирования и рецидива заболеваний» федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа является целостным самостоятельным научным исследованием. В работе Согоян Н.С. успешно решены поставленные автором задачи и получен целый ряд новых данных.

На основании проведенного исследования были выявлены клинико-анамнестические показатели, отражающие высокий риск развития и рецидивирования миомы матки, среди которых наиболее значимыми являются наследственная предрасположенность к развитию данного заболевания, метаболический синдром, а также множественная миома матки. Установлено, что частота бесплодия, как первичного, так и вторичного, выше у женщин с рецидивом данного заболевания в анамнезе.

Анализ ближайших и отдаленных результатов реконструктивно-пластических операций по поводу миомы матки позволил оценить риск развития рецидивов заболевания и частоту наступления беременности, как самопроизвольной, так и в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий. Было обнаружено, что у женщин с отягощенным анамнезом, ассоциированным с риском развития миомы матки, рецидив заболевания возникает в первые 6 месяцев после проведенного хирургического вмешательства, а вероятность наступления беременности у них ниже по сравнению с женщинами, не имеющими семейной предрасположенности к развитию данного заболевания.

В исследовании впервые выявлена ассоциация соматических мутаций в экзоне 2 гена *MED12* с «семейными» формами заболевания (в частности однонуклеотидная замена 131 G/A), а также подтверждена моноклональная природа опухолей путем обнаружения различных мутаций в исследуемом гене в случае множественной миомы матки. В работе описаны однонуклеотидные замены, характерные для гена *MED12*, которые ранее не были описаны в источниках литературы и могут быть идентифицированы как специфичные для российской популяции.

В результате полногеномного генотипирования пациенток были обнаружены значимые однонуклеотидные полиморфизмы, которые могут быть рассмотрены в качестве кандидатных в патогенезе лейомиомы. Генотипирование по данным полиморфизмам позволило выделить часто встречающиеся варианты аллелей, которые являются прогностическими маркерами развития данного заболевания. Минорные варианты исследованных однонуклеотидных полиморфизмов могут быть использованы в качестве «протективных» маркеров, свидетельствующих о низком риске развития и рецидивирования миомы матки.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Диссертационная работа выполнена на достаточном научно-методическом уровне и клиническом материале в соответствии с поставленными задачами (I группа – 141 пациентка с отягощенным анамнезом, ассоциированным с риском развития миомы матки, II группа – 119 пациенток без отягощенного анамнеза, III группа – 45 пациенток, не имеющих информации об анамнезе, группу контроля составили 40 пациенток без миомы матки и отягощенного анамнеза по данному заболеванию).

Полученные данные не вызывают сомнений, так как достоверность их статистически подтверждена. Степень достоверности полученных результатов достигнута за счет математической обработки материала параметрическими и непараметрическими методами. Для оценки межгрупповых различий применяли критерий χ^2 Пирсона и отношение шансов с доверительным интервалом 95%. Различия между статистическими величинами считались достоверными при $p < 0,05$.

Представленные в работе данные позволяют утверждать о значимости и достоверности полученного фактического материала. Диссертация соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием последовательного плана исследования. Выводы и практические рекомендации, сделанные автором на основании результатов проведенного исследования, четко сформулированы и обоснованы, логично вытекают из представленного материала, полностью отражают содержание диссертации и соответствуют поставленным задачам.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

Диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны помимо теоретического интереса имеет важное практическое значение.

На основании результатов проведенного исследования установлено, что у женщин с наследственной предрасположенностью к развитию миомы матки, а также наличием повышенного индекса массы тела, вероятность развития заболевания выше, при этом наряду с вышеперечисленными факторами, наличие множественной миомы матки является прогностическим фактором высокого риска рецидивирования.

Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения показало высокую эффективность оперативного лечения, что подтверждается высокой частотой наступления беременности, а также низкой частотой развития рецидивов.

Проведенное исследование позволило предложить ряд генетических и клинических маркеров прогнозирования развития и рецидивирования миомы матки, применение которых существенно повышает эффективность как преклинической диагностики с учетом клинико-анамнестических и генетических особенностей, так лечения и реабилитации женщин с миомой матки.

По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертационного исследования изложены по традиционному плану на 161 странице печатного текста и состоит из введения, а также глав, посвященных обзору литературы, описанию материалов и методов исследования, результатам собственных наблюдений, обсуждению полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 27 таблицами и 18 рисунками. Библиографический указатель включает 169 источников: 18 отечественных и 151 зарубежных.

Оформление диссертационного исследования соответствуют требованиям ВАК, предъявляемым к диссертациям.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации и соответствует теме диссертационного исследования.

Личный вклад автора

В процессе выполнения данной работы автором осуществлено планирование научного исследования: формирование методологической структуры, формулировка целей и задач исследования, анализ медицинской документации, подбор пациенток, сбор биологического материала, обобщение и статистическая обработка полученных данных, публикация результатов исследования. Автор лично участвовал во всех этапах ведения пациенток: обследовании, оперативном лечении, послеоперационном ведении и реабилитации. Автор непосредственно участвовал в анализе данных, полученных при молекулярно-генетическом исследовании биологического материала.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Основные результаты диссертационной работы Согоян Нелли Серёжаевны внедрены в работу гинекологического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Для преклинической диагностики миомы матки целесообразно определять варианты аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069, которые также, наряду с соматическими мутациями в экзоне 2 гена *MED12*, могут быть

использованы для прогнозирования рецидива заболевания, что позволит не только повысить эффективность диагностики миомы матки, но и оптимизировать тактику ведения, хирургического лечения и реабилитации пациенток.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, целесообразно использовать в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии, а также в ходе работы лечебных медицинских учреждений. Основные результаты исследования, проведенного Согоян Н.С., имеют важное значение для практического здравоохранения, а их внедрение повысит эффективность диагностики и прогнозирования рецидивирования миомы матки.

Принципиальных замечаний по содержанию диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны на тему «Прогнозирование рисков развития и рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластиических операций у пациенток репродуктивного возраста с использованием молекулярно-генетических методов исследования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная задача акушерства и гинекологии – совершенствование тактики ведения больных миомой матки репродуктивного возраста на основании определения молекулярных маркеров для повышения эффективности методов преклинической диагностики и прогнозирования рецидивирования заболевания.

Диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении 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 заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Согоян Нелли Серёжаевны на тему «Прогнозирование рисков развития и рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластиических операций у пациенток репродуктивного возраста с использованием молекулярно-генетических

методов исследования» обсужден и одобрен на заседании ученого совета Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта» протокол № 8 от 3 ноября 2020 года.

Рецензент

руководитель отдела гинекологии

и эндокринологии

ФГБНУ «Научно-исследовательский

институт акушерства, гинекологии

и репродуктологии им. Д.О. Отта»

профессор РАН,

доктор медицинских наук, профессор

Мария Игоревна

Подпись профессора РАН, д.м.н., профессора Марии Игоревны
«заверяю»:

Ученый секретарь

ФГБНУ «Научно-исследовательский

институт Акушерства, гинекологии

и репродуктологии им. Д.О. Отта»,

кандидат медицинских наук

Никиторович

«03 » ноября 2020 года

Сведения об авторе отзыва:

Ярмолинская Мария Игоревна, руководитель отдела гинекологии и эндокринологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», профессор РАН, доктор медицинских наук, профессор; 199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; iagmail@ott.ru.