

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора  
Беженаря Виталия Федоровича на диссертационную работу Тоноян  
Нарине Марзпетуновны на тему «Прогнозирование рецидива миомы  
матки у больных репродуктивного периода путем метаболомного  
профилирования методом масс-спектрометрии», представленную на  
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по  
специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

### **Актуальность исследования**

В последние годы у женщин репродуктивного возраста увеличивается частота выявления миомы матки. Патогенез опухоли остается до конца неизвестным, причины возникновения миомы матки, ее рецидивирования, по-прежнему, являются предметом обсуждений и дискуссий, несмотря на многочисленные исследования.

Миомэктомия сегодня является основным методом хирургического лечения миомы матки у пациенток репродуктивного возраста. В последнее время актуальным становится вопрос совершенствования реконструктивно-пластической хирургии матки. В ряде случаев миомэктомия проводится при рецидивах заболевания. Известно, что повторные органосохраняющие операции в связи с возникновением рецидива узлов миомы матки являются менее благоприятными с точки зрения восстановления репродуктивной функции и более сложными в техническом плане. Для повышения эффективности органосохраняющего лечения миомы матки у пациенток репродуктивного периода важно не только выявление заболевания на ранних стадиях развития, но и оценка степени вероятности развития рецидива, что остается трудной и нерешенной проблемой современного акушерства и гинекологии. В связи с этим, актуальность и своевременность диссертационной работы Тоноян Нарине Марзпетуновны не вызывает сомнений.

## **Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций**

Целью данного исследования явилось совершенствование тактики ведения больных миомой матки репродуктивного возраста на основании комплексной оценки факторов риска, прогнозирования рецидива заболевания с использованием метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии.

В соответствие с поставленной целью обоснованы и четко сформулированы задачи исследования, проведена методологическая подготовка исследования.

Аналізу подвергались данные клиничко-лабораторного обследования пациенток, данные результатов специальных методов исследования, морфологического, иммуногистохимического и масс-спектрометрического исследования биологического материала. Исследование проведено на большой выборке пациенток (800 пациенток с миомой матки, из них 119 пациенток с рецидивом миомы матки) и достаточном количестве клинического материала (у 66 пациенток определен липидомный профиль плазмы крови, проведено морфологическое исследование и липидомный анализ эндометрия, миометрия и миоматозных узлов), на высоком методическом уровне с использованием современных диагностических технологий. Полученные результаты исследования подвергнуты глубокому анализу и статистической обработке.

Научные положения, выносимые на защиту, выводы, практические рекомендации четко сформулированы, обоснованы приведенными результатами исследования и полностью соответствуют поставленным автором в исследовании задачам.

### **Научная новизна**

На большом клиническом материале при проведении многофакторного корреляционно-регрессионного анализа автором доказана значимость

комплекса факторов (метаболический синдром, семейная форма миомы матки, миомэктомия в анамнезе, наличие 3 и более миоматозных узлов), имеющих достоверное значение в прогнозировании рецидива миомы матки после миомэктомии. Также доказано, что повторная миомэктомия, проводимая в связи с рецидивом миомы матки в среднем через 5,6 лет после первой операции характеризуется обширным спаечным процессом, большей продолжительностью оперативного лечения, большим числом удаленных узлов, интраоперационной кровопотерей, требующей в ряде случаев реинфузии аутоэритроцитов.

Автором впервые доказана высокая диагностическая ценность липидного анализа с использованием масс-спектрометрии в диагностике миомы матки и прогнозировании рецидива миомы матки как до операции, так и после оперативного лечения при исследовании плазмы крови, эндометрия, миоматозных узлов и миометрия. Приведены доказательства того, что ключевыми иммуногистохимическими факторами рецидивирования заболевания являются повышенная экспрессия Ki-67, VEGF, ER- $\alpha$ , PgR-A, p16 в миоматозных узлах.

В исследовании доказано, что изменения уровня липидов в плазме крови, миометрии, миоматозных узлах и эндометрии при метаболомном профилировании у больных миомой матки отражают патогенетические молекулярно-биологические механизмы, регулирующие повышенную пролиферацию, снижение апоптоза.

### **Практическая значимость**

Результаты представленной работы имеют важное значение для тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. В частности, автором предложен масс-спектрометрический метод неинвазивной диагностики миомы матки и ее рецидива по липидному анализу плазмы крови, малоинвазивной диагностики на основании профилирования

эндометрия и инвазивной диагностики по данным метаболомного профилирования тканей миометрия и миоматозных тканей.

Выявлены критерии высокого риска рецидива миомы матки на основании клинико-anamнестических данных, масс-спектрометрических, морфологических и иммуногистохимических показателей, что позволит определить тактику ведения пациенток, разработать план восстановления репродуктивной функции.

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

### **Структура и объем работы**

Диссертационная работа имеет традиционную структуру, состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, клиническая характеристика пациенток, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Работа написана хорошим литературным языком, иллюстрирована 15 таблицами и 23 рисунками. Диссертация выполнена на достаточном объеме выборки и материала, достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений. Библиографический указатель включает 203 работы (60 отечественных и 143 зарубежных).

Во введении полностью раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, сформулированы цель и задачи исследования. В главе обзор литературы систематизированы достижения отечественных и зарубежных исследователей в области изучаемой проблемы. Даны и разъяснены основные определения, приведены данные о распространенности и патогенезе миомы матки, освещена проблема реконструктивно-пластических операций, возможности масс-спектрометрии в медицине и поиске биомаркеров заболеваний, приведена современная классификация

миомы матки и историческая справка. Подробно изложены существующие методы лечения миомы матки. Описаны преимущества метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии в выявлении заболеваний, прогноза течения, изучении патогенеза.

Во второй главе описаны материал и методы исследования, соответствующие поставленным задачам. Проведенный расчет выборки свидетельствует о достаточном числе пациенток, включенных в исследование. Работа выполнена с применением современных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования, в том числе – морфологического, иммуногистохимического, масс-спектрометрического исследований. Методы статистической обработки данных адекватны и соответствуют дизайну исследования.

В третьей главе представлена клиническая характеристика обследованных пациенток. Проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, их жалоб и данных анамнеза. Приведена подробная характеристика возможных факторов риска рецидивирования миомы матки.

Четвертая глава посвящена анализу результатов собственных исследований. Первый раздел посвящен оценке результатов обследования, хирургического лечения 800 больных миомой матки на основе анализа данных предоперационной подготовки, характеристик операции, параклинических показателей, течения послеоперационного периода, ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения, восстановления, реализации репродуктивной функции. Во втором разделе освещены результаты морфологического и иммуногистохимического исследования тканей миометрия и миоматозных узлов, изучена экспрессия маркеров Ki-67, VEGF, PgR-A, ER- $\alpha$ , p16, p53. Третий, четвертый и пятый разделы посвящены результатам метаболомного профилирования плазмы крови, эндометрия, миометрия и миоматозных узлов.

Проведена клиническая интерпретация полученных данных с учетом отечественного и зарубежного опыта.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации касательно обследования пациенток с миомой матки на предоперационном этапе, что позволит снизить риск рецидива и улучшить репродуктивные исходы.

Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации нет.

В порядке дискуссии следует выяснить у автора следующее:

1) В диссертации выявлено, что необходимость повторного оперативного вмешательства по поводу рецидива миомы матки возникает в среднем через  $5,6 \pm 4,4$  лет после предшествующей миомэктомии. Каковы же показания к повторной операции и в каком проценте случаев после миомэктомии они вновь возникают?

2) Среди пациенток с миомой матки и сочетанным бесплодием в каком проценте случаев удалось преодолеть бесплодие в послеоперационном периоде и были ли среди этих пациенток (т.е. больных где миома была ведущей или единственной причиной бесплодия) выявлены особенности липидного метаболизма?

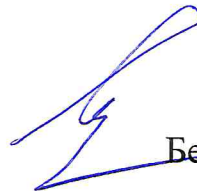
### **Заключение**

Диссертационная работа Тоноян Нарине Марзпетуновны на тему «Прогнозирование рецидива миомы матки у больных репродуктивного периода путем метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства, гинекологии и репродуктологии – определение критериев высокого риска рецидива миомы матки с целью совершенствования тактики ведения больных репродуктивного возраста.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Тоноян Нарине Марзпетуновны 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.

Заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и неонатологии  
 ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Минздрава России  
 Главный внештатный акушер-гинеколог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга  
 доктор медицинских наук, профессор

197022, г. Санкт-Петербург,  
 ул. Льва Толстого, д. 6-8  
 8(812)338-67-15



Беженарь Виталий Федорович

« 5 » 10 2020 г.

Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, улица Льва Толстого 6-8  
 (ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ)  
 Телефон: 8(812) -338 -78-95  
 e-mail: [info@lspbgmu.ru](mailto:info@lspbgmu.ru)

