

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Мелкумян Арики Гагиковны «Глубокий инфильтративный эндометриоз: диагностическое значение иммунологических нарушений», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Наружный генитальный эндометриоз – одно из наиболее значимых и распространенных гинекологических заболеваний, характеризующихся длительным, как правило рецидивирующим течением с очень выраженной медицинской, социальной и экономической составляющей. Несмотря на значительное число исследований, патофизиология эндометриоза до конца не изучена. Глубокий инфильтративный эндометриоз является особой формой заболевания с характерной выраженной тяжестью симптомов и дисфункцией соседних органов.

Значительное место в проводимых при эндометриозе исследованиях уделяется изучению роли иммунных нарушений в формировании эндометриоидных очагов, их функционирования, а также взаимосвязей иммунных нарушений и клинических проявлений заболевания при разных формах и стадиях эндометриоза. Большое внимание уделяется микроокружению эндометриоидных гетеротопий, продуцирующих факторы, оказывающие разнообразное влияние на течение заболевания, что способствует развитию и распространению заболевания, формированию тазовой боли и других признаков эндометриоза. Как известно, для эндометриоза характерно развитие локального воспалительного процесса с системной субклинической манифестацией.

К нарушениям иммунного гомеостаза относится снижение реакций клеточной цитотоксичности в отношении клеток аутологичного эндометрия и как следствие, развитие аутоиммунных реакций.

Формирование иммунных и аутоиммунных нарушений наиболее выражено при распространенных формах заболевания. Однако вопросы, касающиеся характеристик изменения конкретных аутоантител, их диагностической значимости при разных формах распространенного эндометриоза в настоящее время не нашли отражения в научных исследованиях. В настоящее время проводится поиск высокочувствительных и специфических биомаркеров для неинвазивной диагностики, мониторинга прогрессирования заболевания и эффективности лечения.

Вышеизложенное определило актуальность диссертационной работы Мелкумян А.Г. и обозначило необходимость более глубоких исследований в данном направлении. На основании проведенных исследований получены и научно обоснованы новые данные о значениях аутоантител и их диагностической значимости при глубоком инфильтративном эндометриозе.

Обоснованность и достоверность полученных результатов

В работе представлены данные, полученные у 130 женщин репродуктивного возраста, в том числе у 95 пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом, обследованных и прошедших лечение в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, что является достаточным объемом выборки для получения достоверных результатов. Методы исследования, использованные в работе, современны и адекватны поставленным задачам. В диссертационной работе использовались специальные методы исследования: определение аутоантител в сыворотке периферической крови и исследование культур клеток эндометриального и эктопического эндометрия для определения содержания цитокинов, хемокинов и факторов роста. Статистический анализ данных выполнен с

использованием современных статистических программ, проведен на высоком уровне, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Структура и последовательность изложенных фактов демонстрируют логическую связь и целостность всей работы. Выводы и практические рекомендации четко сформулированы и соответствуют поставленным целям и задачам.

Научная новизна

Автором была подробно проанализирована характеристика аутоиммунных антител при глубоком инфильтративном эндометриозе. В работе показано, что высокую диагностическую значимость при распространенных формах эндометриоза имеют IgM-антитела к тропомиозину, хорионическому гонадотропину человека и эстрадиолу, которая существенно повышается при определении комбинации этих антител. Определена диагностическая значимость отдельных аутоантител и их сочетания при распространенных формах эндометриоза с поражением и без поражения яичника.

Особый научный интерес представляет характеристика спектра белков в супернатантах клеток эктопического и эутопического эндометрия при эндометриозе. В работе установлены различия в продукции цитокинов, хемокинов и факторов роста между эктопическим и эутопическим эндометрием при эндометриозе и эутопическим эндометрием у здоровых женщин.

Практическая значимость

Результатом выполненного научного исследования стали рекомендации по неинвазивной диагностике эндометриоза за счет выявления различных аутоантител. В ходе исследования автором установлены антитела, характеризующиеся высоким уровнем диагностической значимости для включения в панель биомаркеров для неинвазивной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза. В частности показано, что при проведении

комплексной диагностики распространенных форм наружного генитального эндометриоза рекомендуется определение комбинации аутоантител (IgM к тропомиозину 3 и ХГЧ; IgM к тропомиозину 3 и эстрадиолу; IgM к тропомиозину 3 и IgG к эстрадиолу) в периферической крови.

Оценка содержания работы

Диссертация оформлена по традиционному плану, включает введение, обзор литературы, описание методов исследования и характеристики пациентов, изложение результатов исследований и их обсуждение. Во введении представлена актуальность выбранной темы, научная и практическая значимость исследования, четко определены цель и задачи диссертационной работы. Обзор литературы написан хорошим литературным языком, содержит анализ данных научных публикаций последних лет по современным представлениям этиопатогенеза эндометриоза, роли иммунных факторов в генезе заболевания, роли аутоантител в патогенезе заболевания. В главе по материалам и методам исследования автором представлены подробные описания использованных лабораторных и специальных методов исследования.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований, проведен тщательный анализ клинико-anamnestических и лабораторных данных, описаны результаты исследования аутоиммунных маркеров для неинвазивной диагностики распространенных форм наружного генитального эндометриоза. Безусловно, принципиально важной частью работы явился фрагмент по характеристике профиля секретируемых белков (хемокинов, цитокинов и факторов роста) клетками из эндометриоидных очагов и эутопического эндометрия у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом. В главе «Обсуждение» сопоставлены результаты собственных исследований с результатами исследований, опубликованных в литературе. Приводятся аргументированные данные о существенном вкладе

в патогенез эндометриоза растворимых факторов, опосредующих разные аспекты клеточных взаимодействий, способствующих воспалительному процессу, ангиогенезу и пролиферации клеток.

Выводы, практические рекомендации, содержание автореферата соответствуют основным положениям диссертационной работы.

Список литературы содержит достаточное количество современных источников, в том числе 27 - на русском и 132 - на иностранных языках.

Диссертационная работа написана в научном стиле. Основные результаты исследования полностью представлены в публикациях, список которых представлен в автореферате.

В проведенной работе диссертант Мелкумян Арика Гагиковна показала себя зрелым исследователем и клиницистом, способным к грамотному выбору клинического материала, адекватных поставленным задачам методов исследования и грамотной статистической обработке полученных данных.

Принципиальных замечаний по исследованию и оформлению диссертационной работы нет.

Заключение


Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Мелкумян Арики Гагиковны на тему: «Глубокий инфильтративный эндометриоз: диагностическое значение иммунологических нарушений» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение важной задачи для акушерства и гинекологии – совершенствование комплексной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза с применением аутоиммунных маркеров и определение роли иммунных факторов в патогенезе заболевания.

Диссертационная работа Мелкумян Арики Гагиковны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении научных степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 11.09.2021г. №1539), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант Мелкумян Арика Гагиковна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук
(3.1.4. – Акушерство и гинекология),
профессор, заведующая кафедрой
акушерства и гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России

Доброхотова Юлия Эдуардовна




04.05.2022

Подпись доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь
ФГАОУ «ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России
кандидат медицинских наук,
доцент



 Демина Ольга Михайловна

« _____ » _____ 2022 г.

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1, +7(495) 434-22-66, rsmu@rsmu.ru