

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Хамошиной Марины Борисовны 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.** Среди всех гинекологических заболеваний эндометриозу традиционно принадлежит особая роль. Это обусловлено его высокой распространенностью в популяции молодых женщин, чрезвычайной медицинской и социальной значимостью длительного течения заболевания, поздней постановкой диагноза, а также драматизмом проявлений и последствий болезни, включая болевой синдром, диспареунию, аномальные маточные кровотечения и бесплодие.

Согласно современной парадигме, генитальный эндометриоз определяют как полигенное гормонозависимое заболевание с прогрессирующим течением, склонностью к рецидивам и снижением качества надзорных функций иммунной системы. В ряду разных форм эндометриоза особое место принадлежит глубокому инфильтративному эндометриозу в связи с его прогрессивным течением и выраженной симптоматикой, обусловленной в том числе поражением тазовых органов.

В патогенезе эндометриоза роль иммунных факторов многогранна: нарушение активности NK-клеток, снижение фагоцитоза и экспрессии «скавенджер»-рецепторов на макрофагах, индукция Treg клеток, повышение миелоидных супрессорных клеток, изменение активности хемокинов, цитокинов и факторов роста, повышение выработки ряда аутоантител.

В публикациях последнего десятилетия уже показана повышенная активность аутоантител при эндометриозе, и исследования в этом направлении могут позволить усовершенствовать выбор биомаркеров для его своевременной диагностики. Возможность формального определения

специфических аутоантител, характеризующихся высоким уровнем диагностической значимости и прогностической ценности, в отличие от низкоспецифичных биомаркеров, например, СА-125, могла бы позволить улучшить подходы к диагностике заболевания и обосновать необходимость своевременной терапии. Поэтому диссертационная работа Мелкумян Арики Гагиковны, в которой автором поставлена цель - совершенствование комплексной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза на основании изучения аутоиммунных маркеров и определение роли иммунных факторов в патогенезе заболевания, несомненно актуальна, своевременна и представляет большой теоретический интерес. Вместе с тем исследование однозначно имеет и существенное прикладное значение.

**Научная новизна и теоретическая значимость работы.** Научная новизна выполненной диссертационной работы очевидна. Автором разработана новая научная идея, существенно дополняющая современную научную концепцию патогенеза и диагностики эндометриоза, расширены и углублены имеющиеся представления о патогенезе заболевания.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные высокоинформативные методы исследования. На основании определения уровней широкого ряда аутоантител в сыворотке крови охарактеризован их спектр и диагностическая значимость при глубоком инфильтративном эндометриозе. Установлено, что частота выявления различных антител класса G и M к эстрадиолу, тропомиозину 3 и хорионическому гонадотропину человека и их концентрации имеют определенные отличия при эндометриозе. Установлена диагностическая значимость отдельных аутоантител и их комбинаций при распространенных формах эндометриоза с поражением и без поражения яичников.

Получены приоритетные данные о характеристиках спектра цитокинов, хемокинов и факторов роста в супернатантах клеток эктопического и эндометриоза у пациенток при распространенных формах наружного генитального эндометриоза. Получены чрезвычайно интересные

приоритетные данные, характеризующие функциональное состояние стромальных клеток эутопического и эктопического эндометрия, их активацию в гетеротопиях. Определены различия в продукции этих факторов между эктопическим и эутопическим эндометрием при эндометриозе и эутопическим эндометрием у здоровых женщин.

#### **Практическое значение диссертационного исследования.**

Прикладное значение результатов, полученных автором, весьма значимо, поскольку открывает головокружительные перспективы в дальнейшем познании эндометриоза – «болезни загадок и предположений». Установлена значимость концентраций отдельных аутоантител и их сочетаний в диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза. Показано, что профиль антител у пациенток с распространенными формами этой болезни характеризуется как более высокой частотой встречаемости, так и более высокими уровнями Ig M - антител к прогестерону, эстрадиолу и хорионическому гонадотропину человека, чем у женщин без эндометриоза. Доказана прогностическая значимость аутоантител при распространенных формах заболевания с поражением и без поражения яичника, показана возможность использования их определения на практике для комплексной диагностики эндометриоза. Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом.

**Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций.** Целью диссертационного исследования явилось совершенствование комплексной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза на основании изучения аутоиммунных маркеров и определение роли иммунных факторов в патогенезе заболевания. В соответствии с поставленной целью, автором сформулированы задачи, которые нашли свое решение в ходе исследования. Диссертационная работа выполнена на достаточной выборке пациенток и адекватном объеме клинического материала. Использование современных методов исследования,

статистическая обработка массива данных с использованием адекватных методов, позволила сформулировать и обосновать научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация включает в себя введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и указатель литературы. Работа изложена на 109 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 159 источников (27 отечественных и 132 иностранных).

Диссертация имеет внутреннее единство и отражает полноту личного вклада соискателя. Во введении автором освещена актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, охарактеризованы научная новизна, практическая значимость работы, приведены сведения об апробации.

В первой главе диссертационного исследования на основе анализа отечественных и зарубежных источников приводятся данные об этиологии и патогенезе эндометриоза, освещается соответствующая роль иммунных факторов. Отдельно представлена аналитика характера аутоиммунных нарушений при эндометриозе, проанализирована роль аутоантител в патогенезе наружного генитального эндометриоза. Глава читается с большим интересом и отражает глубину изучения автором проблематики диссертации.

Во второй главе подробно представлены материалы и методы ключевых этапов исследования. Дизайн каждого из разделов исследования, методология, материалы и методы, объем выборки для каждого из них определены, исходя из задач. Достояно изложены методы статистического анализа.

Глава 3 содержит результаты собственных исследований, где описана клиническая характеристика пациентов с эндометриозом. Детально проанализированы данные аутоиммунных маркеров у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом, охарактеризованы различия в частоте выявления и значениях целого ряда аутоантител при эндометриозе в

сравнении с группой контроля, рассчитаны показатели диагностической значимости определения отдельных аутоантител и их сочетания при распространенных формах наружного генитального эндометриоза. Проведен скрупулезный анализ профиля секретируемых белков клетками из эндометриоидных очагов и эутопического эндометрия при глубоком инфильтративном эндометриозе.

В главе 4 представлено обсуждение полученных автором результатов с учетом данных отечественного и зарубежного опыта. Завершается глава знаковым предложением: «...сам факт выявления аутоантител может отражать распространенный характер процесса...». Вместе с тем палитра характеристик, представленных автором в этой главе, настолько яркая и завораживающая, настолько эти результаты дополняют современную парадигму, что впору самому заняться выявлением аналогичных закономерностей. Тем и прекрасны достойно выполненные кандидатские диссертации, что они открывают новые перспективы научного поиска, и дают старт научным направлениям, которые продолжают развивать докторские диссертации, призванные решить уже проблему, важную для народного хозяйства, научной специальности, клинической практики на уровне державы.

Кандидатская диссертация требует решения актуальной научной задачи и демонстрации от соискателя умения таковые решать. Следует признать, что Арика Гагиковна Мелкумян со своей задачей справилась, и требуемое умение продемонстрировала весьма достойно. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы являются логическим научно-обоснованным завершением поставленных задач. Оформление диссертационной работы в принципе соответствует требованиям ГОСТа. Единственное стилистическое замечание: все больные эндометриозом – женщины, поэтому считаю, что называть их пациентами, в мужском роде, не совсем корректно.

Основные результаты работы, научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, полностью отражены в автореферате. Материалы исследования адекватно

представлены на ведущих российских конференциях и конгрессах. По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 – в ведущих рецензируемых научных изданиях.

**Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации диссертационной работы.** Полученные результаты используются в практической деятельности отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии департамента профессионального образования ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

Научные положения, выводы и практические рекомендации в дальнейшем могут быть использованы при подготовке клинических рекомендаций по специальности акушерство и гинекология, а также внедрены в учебный процесс на уровне высшего медицинского и последипломного профессионального образования врачей акушеров-гинекологов.

Принципиальных замечаний по диссертации нет. В качестве научной дискуссии не могу не задать три вопроса:

1. Половина пациенток в Вашем исследовании страдала бесплодием. Существуют ли различия в частоте встречаемости и уровнях аутоантител между инфертильными и фертильными пациентками с наружным генитальным эндометриозом? И какие аутоантитела, на ваш взгляд, будут кандидатами на прогностические тесты риска репродуктивных нарушений?

2. Насколько доступно исследование использованного в диссертационном исследовании спектра аутоантител в рутинной клинической практике?

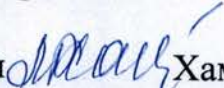
3. Как Вы считаете, может ли определение разных аутоантител в перспективе служить одним из оснований выбора персонифицированной патогенетической терапии эндометриоза?

**Заключение.** Диссертационная работа Мелкумян Арики Гагиковны «Глубокий инфильтративный эндометриоз: диагностическое значение

иммунологических нарушений» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, которая содержит новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии, – повышение качества диагностики и лечения глубокого инфильтративного эндометриоза.

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 редакциях постановлений Правительства РФ), 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, профессор кафедры акушерства  
и гинекологии с курсом перинатологии  
Медицинского института ФГАОУ ВО  
«Российский университет дружбы народов»  
Министерства науки и высшего  
образования Российской Федерации  Хамошина Марина Борисовна

15 апреля 2022 г.

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6, тел. +7 (495) 434-70-27

