

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы

Мелкумян Арики Гагиковны

на тему: «Глубокий инфильтративный эндометриоз: диагностическое значение иммунологических нарушений», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

3.1.4. Акушерство и гинекология

Эндометриоз выявляется не менее чем у 10% женщин репродуктивного возраста и занимает третье место в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных заболеваний и миомы матки. Данное заболевание чаще всего отягощается дисменореей, диспареунией и бесплодием, существенно влияя на качество жизни женщины. Несмотря на многочисленные исследования, этиопатогенез эндометриоза до конца не изучен. Среди общеизвестных теорий возникновения данного заболевания, роль иммунологических нарушений в формировании эндометриоидных очагов, их распространении и рецидивировании патологического процесса, занимает значительное место.

В исследовании Мелкумян Арики Гагиковны рассматривается проблема совершенствования комплексной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза на основании изучения аутоиммунных маркеров и определения роли иммунных факторов в патогенезе заболевания.

В связи с перечисленным актуальность темы не вызывает сомнений. Автором изучена клиническая характеристика пациенток, проведен сравнительный анализ клинико-anamnestических данных. Оригинальность данного исследования определяется тем, что в работе впервые охарактеризован спектр аутоантител в сыворотке крови при глубоком инфильтративном эндометриозе. Установлена высокая частота обнаружения и повышение уровней аутоантител класса G и M к эстрадиолу, тропомиозину 3 и хорионическому гонадотропину человека при глубоком инфильтративном

эндометриозе. Определена диагностическая значимость отдельных аутоантител и их комбинации при распространенных формах эндометриоза, в том числе с поражением и без поражения яичника. Установлены антитела, характеризующиеся высоким уровнем диагностической значимости для включения в панель биомаркеров для неинвазивной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза.

Впервые в работе охарактеризован широкий спектр цитокинов, хемокинов и факторов роста в супернатантах клеток эктопического и эндометриоза при распространенных формах наружного генитального эндометриоза. Выявлены значимые различия по продукции ряда параметров между эктопическим и эндометриозом при эндометриозе и эндометриозом у здоровых женщин.

Автореферат создает положительное впечатление, хорошо иллюстрирован рисунками и таблицами. Материал изложен четко и логично. Оригинальность исследования и практическая значимость очевидна. Достоверность результатов обеспечена соответствующим статистическим анализом. Примененные методы исследования являются современными и отвечают поставленным целям и задачам. По теме диссертационного исследования опубликовано 6 работ, в том числе 4 печатные работы в ведущих рецензируемых научных изданиях. Принципиальных замечаний и вопросов по автореферату нет. Оценка работы положительная.

Таким образом, содержание автореферата Мелкумян Арики Гагиковны на тему: «Глубокий инфильтративный эндометриоз: диагностическое значение иммунологических нарушений» 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 21.04.2016 г №335, от 02.08.2016г. № 748 и от 20.03.2021 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а

автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заведующий кафедрой акушерства
и гинекологии Института клинической
медицины им. Н.В.Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М.Сеченова (Сеченовский университет)
Минздрава России
доктор медицинских наук,
профессор


Леваков Сергей Александрович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д8, стр.2. Тел.:8(499)248-05-3, e-mail: rektorat@mma.ru

ОТЗЫВ

**на автореферат диссертационной работы
Мелкумян Арики Гагиковны**

**на тему «ГЛУБОКИЙ ИНФИЛЬТРАТИВНЫЙ ЭНДОМЕТРИОЗ:
ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ», представленную на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности**

3.1.4 – Акушерство и гинекология

Диссертационная работа Мелкумян А.Г. посвящена актуальной для гинекологии проблеме, представляющей научный и практический интерес, а именно, проблеме патогенеза развития эндометриоза в перспективе поиска патогенетических направлений лечения нарушений репродуктивной функции у женщин, страдающих бесплодием. Сложное заболевание, характеризующееся эстроген-зависимым ростом вне матки ткани, подобной эндометрию, встречается у 7-10% женщин. Несмотря на большое количество многолетних научных и клинических исследований немало вопросов, касающихся патогенеза и терапии эндометриоза, остаются недостаточно изученными. Несмотря на общее признание комплексного вклада генетических/эпигенетических факторов в развитие эндометриоза есть мнение об иммунологических нарушениях как ведущих в комплексе патологических изменений, ассоциирующихся с другими факторами (например, гормональными). С одной стороны, эндометриоидные клетки, изменив места своей дислокации, все-таки не являются чужеродными для своего организма, а, с другой стороны, должны восприниматься как чужие в несвойственной им среде развития и функционирования. Особенности взаимодействия эндометриоидных клеток с несвойственными им факторами окружения и способствуют развитию разнообразных изменений, приводящих к реализации способности эндометриоидных клеток к пролиферации и формированию гетеротопий, к развитию воспалительных изменений в местах локализации и к появлению клинических признаков, характерных для эндометриоза - хронической тазовой боли, болезненных менструаций, жалоб на частую утомляемость и бесплодие. В связи с перечисленным актуальность работы не вызывает сомнений.

Оригинальность данного исследования определяется тем, что помимо достойно представленного уровня клинической работы автор сосредоточился на анализе иммунологических характеристик пациентов: на характеристике аутоиммунных антител в периферической крови и перитонеальной жидкости пациенток с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), а также на характеристике продукции биологически активных молекул клетками эндометриоидных гетеротопий в сравнении с активностью продукции тех же молекул клетками аутологичного эндометрия в культуре *in vitro*. Работа выстроена таким образом, что диссертанту в результате удалось показать один из возможных механизмов формирования спектра разнообразных аутоантител у больных глубоким инфильтративным эндометриозом, связанный с интенсивной продукцией различных ангиогенных, ростовых факторов, цитокинов, хемокинов клетками эндометриоидных гетеротопий и активацией вследствие этого практически всех типов лимфоцитов, в том числе и В-лимфоцитов в прилежащих периферических лимфоидных органах (узлах или скоплениях клеток). Глубокая инвазия сопровождается нарушениями целостности местных тканей и воспалительными реакциями, при которых возможно формирование аутоспецифических клонов В-лимфоцитов, продуцирующих аутоантитела на фрагменты разрушенных белковых комплексов. Однако невозможность при этом появления аутоспецифических клонов Т-лимфоцитов не позволяет выживать В-лимфоцитам, продуцирующим аутоантитела, и формировать аутоиммунное заболевание. В теоретическом аспекте автором предложена перспектива дальнейших исследований, заключающаяся в доказательствах транзитного характера появления аутоиммунных антител при НГЭ.

Таким образом, основные положения диссертационной работы имеют научное и практическое значение.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями, содержит описание использованных клинических, иммунологических и статистических методов, результаты проиллюстрированы рисунками и таблицами. Достоверность полученных данных не вызывает сомнений, поскольку были получены на достаточной выборке пациенток с

глубоким НГЭ. Научные положения и выводы обоснованы, логически вытекают из содержания работы, соответствуют цели и задачам диссертации, практические рекомендации могут быть внедрены в практику отечественного здравоохранения.

Принципиальных замечаний по автореферату нет.

По актуальности, новизне, научно-практической значимости результатов, по объему проведенных исследований диссертационная работа Арики Гагиковны Мелкумян полностью соответствует критериям, установленным пунктом 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства РФ от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539), предъявляемых к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
зав. лабораторией клеточных
и молекулярных основ гистогенеза
ФГБУН Институт биологии развития
им. Н.К. Кольцова РАН (ИБР РАН)

Лядова Ирина Владимировна

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова Российской академии наук

Адрес: 119334 г. Москва, ул. Вавилова, 26

Тел.: +7 499-135-33-22

e-mail: info@idbras.ru

Подпись доктора медицинских наук,
главного научного сотрудника Лядовой Ирины Владимировны заверяю:

Ученый секретарь ИБР РАН

к.б.н.

«18» 05 2022г.



Хабарова Марина Юрьевна

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Мелкумян Арики Гагиковны на тему: «Глубокий инфильтративный эндометриоз: диагностическое значение иммунологических нарушений», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология»

Работа Мелкумян А.Г. посвящена актуальной проблеме - совершенствованию комплексной диагностики глубокого инфильтративного эндометриоза на основании изучения аутоиммунных маркеров и определению роли иммунных факторов в патогенезе заболевания. Вопросы, связанные с диагностикой и ведением пациенток с эндометриозом, являются одними из ключевых в гинекологии из-за высокой распространенности, а также важных медицинских и социальных аспектов заболевания. При этом глубокий инфильтративный эндометриоз занимает особое место среди других форм заболевания в связи с наиболее выраженной характеристикой симптомов, необходимостью оперативного лечения и реабилитации пациентов.

Цель исследования сформулирована четко. Задачи исследования соответствуют цели и направлены в первую очередь на изучение профиля аутоантител у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом и определение диагностического значения аутоантител при разных формах распространенного наружного генитального эндометриоза. Также автором поставлены задачи по сравнительному анализу профиля секретируемых белков в эктопическом и эутопическом эндометрии у женщин с глубоким инфильтративным эндометриозом.

В ходе проведения исследования автором проведено изучение клинико-anamnestических данных и аутоиммунных антител у пациентов с глубоким инфильтративным эндометриозом. Охарактеризован спектр аутоантител в сыворотке крови при глубоком инфильтративном эндометриозе. Установлено, что у пациенток с глубоким инфильтративным

эндометриозом отмечается более высокая частота выявления и более высокий уровень ряда аутоантител по сравнению с женщинами без эндометриоза. В работе установлено, что наибольшей значимостью при диагностике глубокого инфильтративного эндометриоза обладают IgM-антитела к тропомиозину-3, ХГЧ и эстрадиолу. И что немаловажно, при определении комбинации антител диагностическая значимость повышается.

В работе установлено, что наружный генитальный эндометриоз характеризуется повышением активации клеток из эктопических очагов, продуцирующих цитокины различной функциональной направленности, хемокины и факторы роста. В эктопическом эндометрии при эндометриозе имеет место избирательное увеличение выработки фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-4, что указывает на преимущественную активацию гуморального звена иммунной системы и согласуется с полученными результатами повышенной продукции различных типов аутоантител.

Исследования выполнены в полном соответствии с целями и задачами, результаты работы получены при обследовании достаточного контингента больных. Материалы диссертационного исследования освещены в печати (имеется 6 публикаций, из них 4 - в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации).

Представленные в автореферате данные указывают на важное научно-практическое значение работы и позволяют оценить диссертационное исследование Мелкумян А.Г. как законченную научно-квалификационную работу.

В целом диссертация Мелкумян А.Г. на тему: «Глубокий инфильтративный эндометриоз: диагностическое значение иммунологических нарушений», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, носит законченный характер, соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации), предъявляемым к диссертациям на

соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Мелкумян Арика Гагиковна, заслуживает присуждения ей искомой степени по специальности 3.1.4. «Акушерство и гинекология».

Главный специалист по направлению
«Акушерство и гинекология»
АО Группы компаний «МЕДСИ»
Заслуженный деятель науки РФ
Заслуженный врач РФ
доктор медицинских наук, профессор
123242, г. Москва, ул. Красная Пресня, д.16
Тел: 8(916) 576-54-32
e-mail: kira.ef@medsigroup.ru

Кира Евгений Федорович



Подпись доктора медицинских наук, профессора Е.Ф. Кира заверяю:
Главный специалист управления трудовых отношений
Градусова Наталья Николаевна
«14» января 2022г.

