

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология**

### **Актуальность темы исследования**

Глубокий эндометриоз составляет 33% из общей структуры больных с эндометриозом и является наиболее тяжелой формой заболевания, значительно снижающий качество жизни пациенток и нередко приводящий к их инвалидизации. Несмотря на проводимые фундаментальные исследования и достигнутые результаты в настоящее время отсутствуют четкие представления о механизмах развития и регуляции патологического процесса при эндометриозе, в связи с чем эффективность как медикаментозного так хирургического лечения ГИЭ остается низкой. Изучение молекулярных аспектов развития эндометриоза является одним из перспективных направлений современной медицины и в настоящее время продолжаются поиски в данном направлении, чтобы рекомендовать какой-либо биомаркер эндометрия для использования в клинической практике в качестве замены для лапароскопии.

Глубокий эндометриоз по сравнению с перитонеальным эндометриозом и эндометриоидной кистой яичника демонстрирует некоторые характеристики опухоли, такие как высокая скорость инвазии, активация неоангиогенеза с формированием эндометриоидных инфильтратов в органах и тканях зачастую с нарушением их функции. По результатам многочисленных исследований многие факторы, используемые сегодня в качестве биомаркеров раковых заболеваний, могут проявить себя

аналогично и при эндометриозе. В этом отношении особый интерес представляют рецепторы эфринов (Eph), показавшие себя в качестве перспективной мишени в лечении раковых заболеваний. В мировой литературе имеются лишь единичные исследования, посвящённые Eph рецепторам при эндометриозе.

Все вышеизложенное определило актуальность данной диссертационной работы и побудило Муфтайдинову Шахнозу Киёмиддиновну к проведению более широких и углубленных исследований в данном направлении. На основании полученных результатов представлены и научно обоснованы новые данные об экспрессии эфриновых рецепторов в эндометриальной ткани, как в норме, так и при эндометриозе. Автором убедительно сформулирована цель исследования, а поставленные задачи соответствуют обозначенной цели.

#### **Обоснованность и достоверность полученных результатов**

Диссертационная работа основана на результатах анализа данных клинического исследования, проведенного за период 2017-2021 гг. на базе отделений ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (г. Москва). Проанализированы результаты комплексного обследования и хирургического лечения 110 пациенток. Все пациентки были разделены на группы: основная группа - 70 пациенток с эндометриозом (20 женщин с перитонеальным эндометриозом и 50 - с глубоким эндометриозом). Вторую группу (первая группа сравнения) составили 20 женщин без эндометриоза обратившиеся по поводу трубно- перитонеального фактора бесплодия, обусловленного спаечным процессом в малом тазу. Также для сравнительного молекулярного анализа в исследование были включены 20 пациенток с раком эндометрия (вторая группа сравнения), поступившие для оперативного лечения в онкологическое отделение Центра.

На начальном этапе проводилось углубленное изучение анамнестических данных, присутствие и длительность клинических проявлений заболевания. Изучены жалобы, связанные с нарушением

функции органов желудочно-кишечного тракта и их связь с менструальным циклом. Анализировались особенности менструальной и репродуктивной функций. Обращалось внимание на экстрагенитальные и гинекологические заболевания, наследственный анамнез. Более подробной оценке подвергались ранее перенесенные хирургические вмешательства по поводу эндометриоза и рецидивирование заболевания. Всем пациенткам проведено стандартное предоперационное обследование, в том числе онкомаркёров сыворотки крови (СА- 125 и СА 19–9), женщинам с эндометриозом выполнена МРТ органов малого таза и по показаниям колоноскопия.

Экспрессия эфриновых рецепторов изучалась с помощью ИГХ исследования по общепринятой методике на серийных парафиновых срезах эутопического эндометрия пациенток исследуемых групп, также эктопического эндометрия у пациенток с эндометриозом.

Статистическая обработка данных выполнена в соответствии с современными требованиями, и включает использование современных статистических программ, надежных математических алгоритмов, правильно подобранных статистических методов.

Методология, структура и последовательность изложенных фактов демонстрируют логическую связь и целостность всей работы. Цель и задачи работы отражают полученные в результате окончания исследования данные, и сделанные на их основе выводы.

### **Научная новизна**

Авторами были подробно изучены клинико-анамнестические особенности у пациенток с различными формами эндометриоза, по результатам которого выявлено, что глубокий эндометриоз формируется на фоне предраковых и фоновых заболеваний шейки матки, гиперпластических процессов эндометрия и высокой частоты онкологической патологии в наследственном анамнезе, что свидетельствует об общности причин, лежащих в их основе. В работе продемонстрировано, что повышенный сывороточный уровень онкомаркеров (СА-125 и СА 19-9) имеют женщины с

ГЭ по сравнению с пациентками без эндометриоза и найдена их корреляция со степенью тяжести эндометриоза, размерами эндометриоидных инфильтратов и является индикатором высокого риска рецидива заболевания.

Особый научный интерес представляет высокая экспрессия EphA1 и EphA2 в эутопической эндометрии у пациенток с ГИЭ и раком эндометрия, что свидетельствует о схожести звеньев патогенеза этих двух заболеваний. Отсутствие экспрессии эфринового рецептора EphA3 у пациенток с раком эндометрия позволит использовать данный маркер в дифференциальной диагностике эндометриоза и рака.

### **Практическая значимость**

Результатом выполненной научной работы стали несколько рекомендаций, имеющих большое значение для клинической практики. В частности, предложенный алгоритм обследования, который начинается с проведения тщательного сбора анамнеза направленный на выявление циклических кишечных и урологических симптомов, применение в исследовании уровней СА-125 и СА 19-9. Особый практический вклад несут исследование эндометрия для оценки экспрессии эфриновых рецепторов. Сверхэкспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) в эндометриоидных инфильтратах у пациенток с глубоким эндометриозом возможно представит возможность применить их в качестве перспективной мишени для таргетной терапии заболевания аналогично терапевтическому подходу как при раке, который широко используется на сегодняшний день.

### **Оценка содержания работы**

Диссертационная работа Ш.К. Муфтайдиновой изложена логично и последовательно, иллюстрирована большим количеством таблиц и рисунков. Работа изложена в традиционном стиле на 143 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы.

Во введении диссертант чётко обосновывает актуальность выбранной темы. Цель и задачи, изложенные в данном разделе, задают направление всей работы. Адекватно изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор останавливается на терминологии, существующих классификациях, эпидемиологии, клинической картине, методах диагностики и лечения. Подробно описаны современные патогенетические концепции ГИЭ и их сходство с процессами, напрямую связанными с развитием раковых заболеваний, среди которых ведущую роль отводится молекулярно- биологическим факторам формирования данных патологии, таких как эфринным рецепторам.

В главе «материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, критерия включения и исключения, лабораторно-инструментальные методы исследования, описана техника оперативного лечения с последующим иммуногистохимическим исследованием операционного биоматериала. Подробно описано иммуногистохимическое исследование экспрессии эфринных рецепторов. Статистическая обработка данных, описанная в данной главе, соответствует современным критериям, а также отражает адекватность полученных оригинальных данных.

Третья глава посвящена анализу результатов собственных исследований. На первом разделе представлена подробная характеристика пациенток исследуемых групп. Проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, изучены жалобы и анамнестические особенности, менструальная и репродуктивная функция, сопутствующая гинекологическая патология и экстрагенитальная патология. Особое внимание уделялось анализу наследственного анамнеза ближайших родственников пациенток с эндометриозом. Подробно изучены ранее проведенные гормональные и хирургические лечения по поводу эндометриоза.

Во втором разделе третьей главы проведена оценка результатов обследования и хирургического лечения пациенток с эндометриозом.

В третьем разделе освещены результаты иммуногистохимического исследования экспрессии эфринных рецепторов в эутопическом эндометрии у пациенток без эндометриоза в пролиферативную и секреторную фазы менструального цикла, в эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом в соответствующих фазах менструального цикла, также в эндометрии у пациенток с раком эндометрия с последующим сравнительным анализом полученных данных. Выявлена одинаково значимо высокая экспрессия рецепторов EphA1, A2 и A3 в эутопическом эндометрии пациенток с ГИЭ в секреторной фазе менструального цикла по сравнению с экспрессией в нормальном эндометрии соответствующей фазы менструального цикла. Установленное отличие в экспрессии данных рецепторов в перспективе может иметь практическое применение, поскольку биопсия эндометрия является малоинвазивной процедурой и эфринные рецепторы могут служить дополнительным методом диагностики эндометриоза, в особенности инфильтративных форм. Кроме того, выявленная повышенная экспрессия рецепторов EphA1, EphA2 и EphA3 на мембране железистых клеток эндометриоидных инфильтратах по сравнению с нормальным эндометрием создает возможность воздействия на них таргетной терапии.

Полученные данные обработаны современными методами статистического анализа и иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков.

В главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведена подробная сравнительная оценка результатов данной исследовательской работы и результатов других исследователей в этой области. Автором также выделена необходимость дальнейшего исследования роли эфринных рецепторов, также их лигандов в патогенетических механизмах формирования эндометриоза и изучение возможности использования данных рецепторов в таргетной терапии эндометриоза, так же как при раке.

Выводы, практические рекомендации и содержание автореферата соответствует основным положениям диссертационной работы.

Список литературы емкий, содержит достаточное количество современных источников, из которых 20 принадлежит отечественным и 198 зарубежным авторам.

Диссертационная работа написана в научном стиле, доступным для понимания языком. Основные результаты исследования полностью представлены в опубликованных статьях и тезисах, материалах конференций и форумов, приведенных в списке работ в автореферате.

В проведенной работе диссертант Муфтайдинова Шахноза Киёмиддиновна показала себя зрелым исследователем и клиницистом, способным к грамотному подбору клинического материала, выбору адекватных методов исследования для решения поставленных задач и проведению грамотной статистической обработки данных на современном уровне.

Принципиальных замечаний по исследованию и оформлению данной диссертационной работы нет.

### **Заключение**

Учитывая вышеизложенное, можно сделать заключение, что диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему: «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов» представляет собой законченный, полноценный научно-квалификационный труд и содержит новое решение актуальной научно - практической задачи акушерства и гинекологии - оптимизация диагностики и тактики ведения пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов.

Диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской

