

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ  
ВО Московского государственного  
медико-стоматологического  
университета имени А.И. Евдокимова

Минздрава России, д.м.н., профессор

Н.И. Крихели

2021 г.

## ОТЗЫВ

**ведущего учреждения - ФГБОУ ВО «Московский государственный  
медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Минздрава России о научно-практической ценности диссертации  
Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико –  
диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким  
эндометриозом с учётом экспрессии эфринных рецепторов»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальности 3.1.4. – Акушерство и гинекология**

### **Актуальность темы диссертации**

Диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны посвящена проблеме современной гинекологии — эндометриозу, а именно инфильтративных форм заболевания.

Эндометриоз характеризуется ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием за пределами полости матки что приводит к образованию эндометриоидных инфильтратов, вызывающих боль (дисменорея, диспареуния и тазовая боль) и/или бесплодие. Глубокий инфильтративный эндометриоз является наиболее грозной формой эндометриоза, при которой наблюдается прорастание эндометриоидных



проращение эндометриоидных очагов в подлежащие органы и от поверхности брюшины на глубину более 5 мм, зачастую сопровождающееся нарушением функции пораженных органов значительно снижающий качество жизни пациенток. 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 продолжают поиски в данном направлении, чтобы рекомендовать какой-либо биомаркер эндометрия для использования в клинической практике в качестве замены для лапароскопии. 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 эфринные рецепторы (рецепторы Eph), принадлежащие к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ. В литературе имеются сведения об экспрессии эфринных рецепторов при злокачественных опухолях и уже применяемой таргетной терапии. При эндометриозе публикации в данном направлении единичны и разрозненны. В связи с чем, целесообразность углубленных исследований в данном направлении не вызывает сомнений.

### **Научная новизна исследования и полученных результатов, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В ходе выполнения диссертационной работы автором проанализированы результаты комплексного обследования и хирургического лечения 70 пациенток с эндометриозом, 20 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и 20 пациенток с раком эндометрия



проведённое в отделении общей хирургии и онкологическом отделении ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава РФ.

Пациенткам проводилось углубленное изучение клинико-анамнестических данных, стандартное предоперационное обследование, оценен уровень онкомаркеров сыворотки крови (СА-125, СА 19-9), выполнены трансвагинальное УЗИ и МРТ органов малого таза, колоноскопия. Также изучалась экспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) на серийных парафиновых срезах эндометрия у пациенток исследуемых групп. Полуколичественную оценку уровня экспрессии эфриновых рецепторов проводили с использованием иммуногистохимической реакции (ИГХ) с мышинными поликлональными антителами к EphA1, EphA2 и EphA3 в разведении 1:100 на парафиновых срезах эндометрия пациенток исследуемых групп. Количественную оценку экспрессии проводили путем обработки фотографий с использованием программного обеспечения Image G. В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении x400.

Научная новизна работы отражена в основных положениях диссертации. На основании полученных данных 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. Характерными клиническими признаками пациенток с глубоким эндометриозом в отличие от женщин с перитонеальным эндометриозом являются кишечные симптомы, дизурические нарушения, более длительное течение заболевания и высокая частота рецидивов. У пациенток с глубоким эндометриозом уровень СА-125 и СА-19-9 является диагностическим маркером тяжести заболевания, коррелирует с рецидивом эндометриоза, зависит от размера эндометриоидного



инфильтрата. МРТ обладает высокой диагностической точностью перитонеального и глубокого эндометриоза. Фиброколоноскопия имеет ограничения в диагностике глубокого (колоректального) эндометриоза, обусловленные глубиной инвазии эндометриоидного инфильтрата. У пациенток с глубоким эндометриозом в эутопическом и эктопическом эндометрии секреторной фазы цикла наблюдается сверхэкспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) по сравнению с нормальным эндометрием, что обусловлено их участием в процессах активации пролиферации, ангиогенеза, миграции и инвазии.

### **Научная и практическая ценность диссертации**

Проделанная работа, ее результаты и выводы имеют большую практическую значимость. Прежде всего изучены клиничко-anamнестические особенности у пациенток с различными формами эндометриоза.

Впервые определен уровень экспрессии эфриновых рецепторов EphA1, EphA2, EphA3 на мембране железистых клеток эутопического эндометрия у пациенток с глубоким эндометриозом, что позволило расширить понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания.

Выявлено, что эфриновые рецепторы EphA1, EphA2, EphA3 проявляют сверхэкспрессию в эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом, что позволило дополнить знания о концепции формирования эндометриоидных имплантов в брюшной полости и полости малого таза.

Охарактеризованы различные виды экспрессии эфриновых рецепторов в эутопическом и эктопическом эндометрии в зависимости от тяжести эндометриоза и показана их роль в агрессивности заболевания.

У пациенток с глубоким эндометриозом и раком эндометрия выявлена сверхэкспрессия эфриновых рецепторов EphA1, EphA2, что свидетельствует о схожести некоторых звеньев патогенеза этих двух заболеваний.



## **Структура и содержание работы**

Диссертационная работа изложена в традиционной форме на 143 страницах компьютерного текста. Состоит из оглавления, введения, обзора литературы, общей характеристики групп и методов исследования, глав по результатам собственных исследований и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения.

Работа выполнена на достаточном объеме клинического материала и с использованием современных методов исследования. Результаты проведенного исследования изложены на хорошем методическом уровне, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, являются статистически достоверными.

Выводы логично вытекают из содержания диссертации. Практические рекомендации соответствуют содержанию работы и могут быть использованы в практическом здравоохранении.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты проведенного исследования и разработанный на их основании алгоритм ведения пациенток с глубоким эндометриозом внедрены в практическую деятельность хирургического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России и могут быть рекомендованы для работы врачей гинекологических стационаров на территории России, а также для подготовки программы обучения врачей акушеров-гинекологов, разработки информационных материалов, для продолжения соответствующих исследований научными коллективами.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертационной работы опубликовано 10 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендуемых ВАК.



## **Недостатки работы**

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В диссертации имеются отдельные опечатки, стилистические погрешности, которые не носят принципиального характера и не влияют на положительную оценку данной работы.

## **Заключение**

1. Диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований сформулированы и обоснованы научные положения, которые могут быть квалифицированы как решение научной задачи – оптимизация диагностики и тактики ведения пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов в эутопическом и эктопическом эндометрии.

Научная новизна, достоверность и объективность полученных данных, теоретическая и практическая значимость результатов исследования позволяют считать, что диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 01.10.2018 №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. – акушерство и гинекология.



Отзыв о научно-практической ценности диссертации Муфтайдиновой Ш.К. обсужден на совещании кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России «24» ноября 2021 г. (протокол №3 ).

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Манухин Игорь Борисович

127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр.1  
тел. +7 (495) 609-67-00  
e-mail: msmsu@msmsu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России И.Б. Манухина заверяю:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

Васюк Юрий Александрович

«26» XI 2021 г.