

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико–диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Несмотря на широкое распространение и многолетние исследования эндометриоза, патогенетические механизмы возникновения и развития такого загадочного заболевания остаются до конца не изученным, а способы диагностики и лечения достаточно неэффективными. Эндометриоз не имеет специфических патогномоничных признаков или симптомов, поэтому его трудно диагностировать, в связи с чем проходит большой промежуток времени от клинических проявлений заболевания до его диагностирования. 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.

В автореферате Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны рассматривается проблема оптимизации диагностики и тактики ведения пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов в эутопическом и эктопическом эндометрии. Поставленные задачи соответствует обозначенной цели исследования.

В данной работе автором изучены клинические характеристики исследуемых пациенток, выполнен сравнительный анализ результатов клинико-anamnestического обследования и хирургического лечения. Авторами были выявлены клинические признаки характерные для пациенток с глубоким эндометриозом в отличие от женщин с перитонеальным

эндометриозом, включающие кишечные симптомы: болезненный акт дефекации, жидкий стул, учащенный стул, кровь в кале и дизурические нарушения, которые имели циклический характер проявлений. Проведено исследование молекулярных маркеров в тканях эктопического и эндометриоза в пролиферативную и секреторную фазу менструального цикла.

Наиболее интересным и абсолютно новым являются результаты сравнительного исследования экспрессии эфринных рецепторов EphA1, EphA2, EphA3 на мембране железистых клеток эндометриоза у пациенток в норме, с глубоким эндометриозом и раком эндометрия. Показанная автором сверхэкспрессия EphA1, EphA2 и EphA3 в железистых клетках участков пораженной ткани при глубоком эндометриозе, практически аналогичной тому, что происходит при раковых заболеваниях, с одной стороны еще раз указывает на общность механизмов развития этих заболеваний. С другой стороны, как и при раке сверхэкспрессированные рецепторы являются эффективными мишенями для профилактики и терапии эндометриоза. Каждый из этих рецепторов имеет свои специфические особенности экспрессии, что расширяет понимание патогенетических механизмов, лежащих в основе заболевания. Каждый из рецепторов через связанные с ним сигнальные пути активирует разные звенья пролиферативных процессов, участвующих в развитии эндометриоза – клеточный рост, апоптоз, адгезию, миграцию, ангиогенез. Все это открывает новые возможности понимания молекулярных механизмов, лежащих в основе формирования эндометриозных имплантов за пределами матки.

Выявленный соискателем разный характер экспрессии эфринных рецепторов позволяет в дальнейшем разработать дифференциальную диагностику по тяжести заболевания, и что особенно интересно, дифференцировать от рака эндометрия.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, согласно утвержденным стандартам, структурирован, дает полное представление о цели, задачах и результатах исследования.

Таким образом, диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему: «Клинико–диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», является законченным научным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заместитель директора по научному развитию
Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Научно-исследовательский институт
морфологии человека имени академика А.П. Авцына»
доктор медицинских наук (03.03.04 – клеточная биология, цитология,
гистология), доцент

«23» декабря 2021 г.

Подлинность подписи подтверждаю

Начальник отдела кадров

Федерального государственного бюджетного
научного учреждения

«Научно-исследовательский институт
морфологии человека
имени академика А.П. Авцына»



Т.Х. Фатхудинов



М.С. Кравченко

«23» декабря 2021 г.

Почтовый адрес: 117418 г.Москва, Цюрупы ул., д.3

Телефон: 8 (499) 120-80-65, e-mail: morfolhum@mail.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология.

Глубокий эндометриоз – определяется как прораствание эндометриоидных имплантов в подлежащие органы и от поверхности брюшины на глубину более 5 мм, зачастую сопровождается нарушением функции пораженных органов и нередко приводящий к инвалидизации больных.

Несмотря на то, что эндометриоз был описан более 300 лет назад, причина эндометриоза до конца неизвестна, а патофизиология изучена лишь частично. 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 заболеваниях, могут проявить себя аналогично и при эндометриозе. В этом отношении особый интерес представляют рецепторы эфринов (Eph), принадлежащие к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ. Эфриновые рецепторы и эфрины активно принимают участие в процессах, напрямую связанных с ангиогенезом и пролиферацией клеток.

В литературе имеются единичные исследования о взаимосвязи эфриновых рецепторов и эндометриоза. Ранее проведенные зарубежные исследования показали повышенную экспрессию эфринового рецептора B4 в эндометриоидных инфильтратах брюшины. Также в недавних исследованиях европейскими учёными (2020 г.) экспериментально на мышах было показано, что прямое ингибирование функции эфринового рецептора с использованием

NVP- BHG712 подавляет ангиогенез и рост эндометриоидного инфильтрата. Соответственно, эфриновые рецепторы представляют собой многообещающую мишень для лечения эндометриоза. В настоящее время низкомолекулярные ингибиторы, нацеленные на эфриновые рецепторы, такие как тезеватиниб (XL - 647), находятся в стадии разработки и клинической оценке для терапии различных злокачественных новообразований.

Эти результаты указывают на перспективность использования эфриновых рецепторов в качестве диагностического биомаркёра и мишени для патогенетической терапии эндометриоза и, в первую очередь, тяжелых инфильтративных форм. В связи с этим особенно актуальным является проведение более широких и углубленных исследований в данном направлении.

Все вышеуказанное определило актуальность и послужило основанием для проведения диссертантом данного исследования.

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). Исследование включало 110 пациенток: 70 пациенток с эндометриозом (20 пациенток с перитонеальным эндометриозом и 50 – с глубоким эндометриозом), 20 женщин без эндометриоза и 20 пациенток с раком эндометрия. Авторами иммуногистохимическим методом изучалась экспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) на серийных парафиновых срезах эндометрия у пациенток исследуемых групп. Оценен уровень экспрессии эфриновых рецепторов в эктопическом и эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом в зависимости от тяжести заболевания и у пациенток без эндометриоза. Проведен сравнительный анализ экспрессии эфриновых рецепторов в эндометрии у женщин с эндометриозом и раком эндометрия.

По итогам проведенного исследования автором были сделаны важные научно-практические выводы. В частности, 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. Особый практический вклад несут предложенные авторами инвазивные методы диагностики эндометриоза, включающее исследование эндометрия для оценки экспрессии эфриновых рецепторов. Повышенный по сравнению с нормой уровень экспрессии EphA2 в секреторной фазе цикла как при перитонеальном, так и при глубоком эндометриозе позволяет с высокой диагностической точностью дифференцировать эндометриоз (ОШ=142,11). Повышенный уровень экспрессии EphA1 по сравнению с ПЭ позволяет с высокой диагностической точностью дифференцировать глубокий эндометриоз (ОШ= 8,47).

Автором было выявлено, что сверхэкспрессия эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) в эндометриоидных инфильтратах у пациенток с глубоким эндометриозом даст возможность применить их в качестве перспективной мишени для таргетной терапии заболевания аналогично терапевтическому подходу как при раке.

Основные этапы работы, результаты и выводы полностью отражены в автореферате. Цель и задачи работы отражают полученные в результате окончания исследования данные, и сделанные на их основе выводы.

Материалы исследования представлены в 10 научных публикациях, из которых 4 – в рецензируемых научных журналах.

Принципиальных замечаний к автореферату нет.

Представленные в автореферате данные имеют важное научно-практическое значение и позволяют оценить диссертационную работу Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны, выполненную на тему: «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», как законченную научно-квалификационную работу.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Эндометриоз остается широко распространённым гинекологическим заболеванием, значительно снижающий качество жизни женщин репродуктивного возраста. Наиболее тяжелой формой эндометриоза является глубокий эндометриоз (ранее известный как глубокий инфильтративный эндометриоз), при котором наблюдается прорастание эндометриоидных имплантов в подлежащие органы и от поверхности брюшины на глубину более 5 мм, зачастую сопровождается нарушением функции пораженных органов и нередко приводящий к их инвалидизации.

В настоящее время не найдено достоверных диагностических биомаркёров заболевания, в связи с чем продолжается поиск новых способов его диагностики и лечения на основе изучения молекулярных аспектов патогенеза эндометриоза. Известно, что в патогенезе эндометриоза задействованы различные сигнальные пути, которые участвуют в процессах пролиферации, апоптоза, ангиогенезе и реализации иммунной защиты. В этом отношении особый интерес представляют эфриновые рецепторы (Eph), принадлежащие к крупнейшему семейству рецепторных тирозинкиназ, участвующих в обозначенных выше патогенетических механизмах.

В связи с этим, данная диссертационная работа является актуальной, так как определение экспрессии эфриновых рецепторов в эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом в качестве диагностического биомаркёра позволит оптимизировать диагностику и тактику ведения пациенток с данной патологией.

В связи с этим, для достижения поставленной цели и решения задач в данной работе авторами оценен уровень экспрессии эфриновых рецепторов (EphA1, EphA2, EphA3) в эктопическом и эутопическом эндометрии у женщин с эндометриозом в зависимости от тяжести заболевания.

Достоверность полученных в работе результатов собственных исследований обеспечена достаточным количеством изученного материала – обследовано 110 пациенток: 70 пациенток с эндометриозом, которую включали 20 пациенток с ПЭ и 50 - с ГИЭ, 20 женщин без эндометриоза обратившиеся по поводу трубно- перитонеального фактора бесплодия и 20 пациенток с раком эндометрия для сравнительного молекулярного анализа. Статистическая обработка полученных данных проведена на высоком методологическом уровне, доказывая репрезентативность выборки.

Научная новизна и практическая значимость работы Муфтайдиновой Ш.К. заключается в том, что в результате проведенного исследования 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 эутопическом и эктопическом эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом, что позволило дополнить знания о концепции формирования эндометриоидных имплантов в брюшной полости и полости малого таза.

На основании выполненной автором работы в алгоритме ведения пациенток с глубоким эндометриозом рекомендовано выполнять ИГХ исследование экспрессии эфриновых рецепторов в эутопическом эндометрии у пациенток с подозрением на эндометриоз или с диагнозом эндометриоз. При этом уровень экспрессии EphA1 выше клинического порога 12,5 у.е свидетельствует о глубоком эндометриозе. Уровень экспрессии EphA2, EphA3 выше 27,5 и 20,0 у.е у пациенток с подозрением на эндометриоз свидетельствует о наличие данной патологии.

Эти результаты указывают на перспективность использования эфриновых рецепторов в качестве диагностического биомаркёра инфильтративных форм эндометриоза.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с требованиями ВАК, согласно утвержденным стандартам, структурирован, дает полное представление о цели, задачах и результатах исследования.

Таким образом, диссертационная работа Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему: «Клинико – диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов», является законченным научным исследованием, соответствующим 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), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заведующий гинекологическим отделением
ФГБНУ Центральной клинической больницы РАН,
доктор медицинских наук

Варданян Вардан Георгиевич

Подпись д.м.н. Варданяна В.Г. заверяю:

Начальник отдела кадров
ФГБНУ Центральной клинической больницы РАН



Бикина Елена Евгеньевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Центральная клиническая больница Российской академии наук (ФГБНУ ЦКБ РАН)
Адрес: 117593, г. Москва, ул. Литовский бульвар, д.1А. Тел.: 8 (499) 400-47-33,
e-mail: ckb@ckbran.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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.

Эндометриоз является одной из самых актуальных проблем современной гинекологии, снижающий качество жизни пациенток репродуктивного возраста. Актуальность темы связана с высокой частотой рецидивов. Несмотря на широкое распространение и непрерывное изучение такого загадочного заболевания, способы диагностики и лечения эндометриоза остаются недостаточно эффективными.

Эндометриоз характеризуется ростом и развитием ткани, идентичной по структуре и функции с эндометрием за пределами полости матки, что приводит к образованию «эндометриотических поражений» как правило, вызывающих боль (дисменорея, диспареуния и тазовая боль) и/или бесплодие.

Наиболее грозной формой эндометриоза является глубокий эндометриоз, при котором наблюдается прорастание эндометриоидных инфильтратов в подлежащие органы и ткани зачастую сопровождающееся нарушением функции пораженных смежных органов.

В качестве перспективного метода ранней и минимально инвазивной диагностики эндометриоза, в том числе глубокого эндометриоза рассматривается анализ эндометрия. Однако, в настоящее время недостаточно доказательств, чтобы рекомендовать какой-либо биомаркер эндометрия для использования в клинической практике. Указанные факты создают потребность в разработке малоинвазивных диагностических тестов эндометриоза.

Диссертация Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны является актуальной, посвящена проблеме глубокого эндометриоза и имеет важное значение для практического здравоохранения. В работе изучены клинико-анамнестические особенности у пациенток с различными формами эндометриоза. Авторами представлены и уточнены особенности клинического течения и факторы риска формирования глубокой форм эндометриоза. Установлена диагностическая ценность сывороточного уровня СА 125 в диагностике и рецидивировании глубокого эндометриоза. Автору впервые удалось определить уровень экспрессии эфриновых рецепторов EphA1, EphA2, EphA3 на мембране железистых клеток эндометриального 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 эндометрии у пациенток с глубоким эндометриозом, что позволило дополнить знания о концепции формирования эндометриоидных имплантов в брюшной полости и полости малого таза.

Также по результатам проведенного исследования выявлено, что у пациенток с глубоким эндометриозом и раком эндометрия наблюдается сверхэкспрессия эфриновых рецепторов EphA1, EphA2 что свидетельствует о схожести некоторых звеньев патогенеза этих двух заболеваний.

Важную клиническую ценность имеет разработанный и внедренный в клиническую практику диагностический алгоритм ведения пациенток с ГИЭ на основании полученных данных.

Автореферат написан литературным языком, материалы исследования достаточны для анализа и решения поставленных задач. Результаты собственных исследований изложены логично и иллюстрированы. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, соответствуют поставленным задачам проведенного исследования.

Принципиальных замечаний нет

Таким образом, содержание автореферата диссертационной работы Муфтайдиновой Шахнозы Киёмиддиновны на тему «Клинико-диагностические подходы к ведению пациенток с глубоким эндометриозом с учётом экспрессии эфриновых рецепторов» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016г. №335, от 02.08.2016г. №748, от 20.03.2021г. №426), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Профессор кафедры репродуктивной
медицины и хирургии ФГБОУ ВО
«Московский государственный медико-
стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



11.01.22

Киселев Станислав Иванович

Подпись доктора медицинских наук, профессора кафедры репродуктивной
медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-
стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
С.И. Киселева заверяю:

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



Васюк Юрий Александрович