

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, главного научного сотрудника акушерско-гинекологического отдела Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НИИАП ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России) Дубровиной Светланы Олеговны на диссертационную работу Сафроновой Анастасии Сергеевны на тему «Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа Сафроновой Анастасии Сергеевны посвящена актуальной проблеме эндометриоз-ассоциированного бесплодия пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом (ГИЭ). Как известно, эндометриоз является одним из ведущих заболеваний, ассоциированных с женским бесплодием, и занимает второе место среди причин бесплодия у женщин репродуктивного возраста. От 30 до 50% женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на бесплодие.

Согласно данным литературы, вероятность наступления спонтанной беременности у пациенток с ГИЭ составляет не более 10%, в то время как при перитонеальном эндометриозе достигает 50%. Несмотря на это, вопрос о наличии связи между тяжестью заболевания и степенью снижения фертильности у пациенток с эндометриозом остается открытым.

Известно, что проведение хирургического лечения эндометриоза эффективно для уменьшения выраженности болевого синдрома, связанного с эндометриозом. Однако до настоящего времени вопрос об эффективности хирургического лечения ГИЭ с целью улучшения фертильности продолжает оставаться предметом дискуссий.

Предполагается роль нарушения процессов апоптоза, адгезии и инвазии, ангиогенеза и реализации иммунной защиты в развитии эндометриоза. До настоящего времени остаются неясными причины эндометриоз-ассоциированного бесплодия. В последнее время обсуждается

роль оксидативного стресса в патогенезе эндометриоза. Нарушение баланса между прооксидантной и антиоксидантной системами может быть потенцирующим фактором в развитии эндометриоза. Помимо этого, оксидативный стресс может влиять на активацию сигнальных путей, отвечающих за процессы пролиферации и апоптоза, одним из которых является сигнальный путь ADAM17/Notch. Согласно недавним исследованиям, предполагается роль передачи сигналов Notch в развитии фиброза в очагах эндометриоза. В ряде исследований было показано, что уровни оксидативного стресса и антиоксидантных биомаркеров, обнаруженные в перитонеальной жидкости, значительно различаются между пациентами с эндометриозом и без него. Кроме того, оксидативный стресс при эндометриозе может быть важным индуктором активации хронического воспаления, а также выживания и роста эндометриальных клеток, что составляет основу патофизиологии эндометриоза

Воспаление является одной из значимых причин нарушения инвазии трофобласта и неполноценной децидуализации эндометрия. Большой интерес в настоящее время представляют изучение роли эндогенных молекул, попадающих в периферический кровоток при повреждении клеток и тканей в генезе патологий, ассоциированных с оксидативным стрессом. Данные молекулы, известные как DAMPs, способны инициировать иммунный ответ при воспалении неинфекционного генеза. Особую роль в плане индукции воспаления неинфекционного генеза играют фрагменты митохондриальных мембранных белков, сходные по своей иммуностимулирующей активности с бактериальными белками. В связи с чем в настоящее время перспективным направлением является поиск возможных индукторов воспаления при эндометриозе.

На сегодняшний день не существует универсального алгоритма ведения пациенток с ГИЭ и бесплодием. Таким образом, актуальность темы исследования, важность и своевременность диссертационной работы Сафроновой Анастасии Сергеевны не вызывает сомнений.

Научная новизна исследования

Научный интерес данной работы представляет исследование роли провоспалительных факторов митохондриального происхождения (mtDAMPs) в развитии асептического воспаления при эндометриозе. Установлена роль провоспалительных факторов митохондриального происхождения TFAM и VDAC1 в качестве возможных индукторов асептического воспаления в эндометрии и брюшной полости при ГИЭ.

Изучена экспрессия рецепторов Notch-1 в эутопическом и эктопическом эндометрии при ГИЭ. Выявлено снижение экспрессии рецептора Notch-1 в эутопическом эндометрии пациенток с колоректальным эндометриозом, а также наличие корреляционной связи экспрессии рецепторов Notch-1, NICD с ER- α и PR-B, что свидетельствует о возможном влиянии передачи сигналов Notch-1 на рецептивность эндометрия при ГИЭ.

В работе представлены данные о повышении содержания металлопротеиназы ADAM17 в микровезикулах плазмы крови по сравнению с перитонеальной жидкостью, что подтверждает данные о наличии системного воспалительного процессе при ГИЭ.

Практическая значимость полученных результатов

Результаты данной работы имеют важное практическое значение для тактики ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Особое внимание в диссертации уделено влиянию тяжелых форм глубокого инфильтративного эндометриоза на фертильность.

Автором представлена клиничко-анамнестическая характеристика пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом. Установлено, что пациентки с ГИЭ имеют снижение сывороточного уровня АМГ, более выраженное при колоректальном эндометриозе.

Проанализированы репродуктивные исходы пациенток после хирургического лечения ГИЭ. В исследовании показано, что выполнение оптимального хирургического лечения улучшает шансы наступления беременности у пациенток с ГИЭ, в том числе у пациенток с колоректальным эндометриозом.

В работе изучена прогностическая значимость индекса фертильности при эндометриозе (EFI) с целью оценки вероятности наступления беременности после операции. Было показано, что при $EFI \geq 5$ шансы наступления беременности в 10,5 раз выше по сравнению с пациентками, которые имеют EFI менее 5. Полученные данные свидетельствуют о высокой прогностической значимости индекса фертильности при эндометриозе для оценки шансов наступления беременности после оперативного лечения ГИЭ. На основании результатов исследования представлен алгоритм послеоперационного ведения пациенток с ГИЭ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена традиционным образом, представлена на 120 страницах компьютерного текста. Состоит из введения, пяти глав

(обзор литературы, материалы и методы исследования, характеристика групп, результаты собственных исследований и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций, приложения, списка сокращений и списка литературы. Содержит 13 таблиц, иллюстрирована 36 рисунками. Библиографический указатель включает 212 источников литературы, из них 24 отечественных и 188 зарубежных авторов.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных в ВАК. Работы отражают содержание диссертации в полном объеме.

Оценка содержания диссертации

Целью данного исследования явилась оценка репродуктивной функции и оптимизация алгоритма ведения пациенток с ГИЭ. Материал исследования достаточен, всего было включено 117 пациенток. В главе «Введение» раскрыта актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи исследования. Сформулированные автором положения, выносимые на защиту, отражают ключевые моменты научного исследования, его значимость и полностью соответствуют цели и задачам работы. Научная новизна и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования и апробация материалов диссертации в полной мере соответствуют требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

В главе «Обзор литературы» систематизированы данные отечественных и зарубежных исследований, посвященных вопросам эпидемиологии, классификации и этиопатогенеза глубокого инфильтративного эндометриоза, подробно изложены факторы снижения фертильности при эндометриозе. Представлены данные мировой литературы о молекулярно-биологических механизмах эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

В главе «Материалы и методы» автором четко определены критерии включения/невключения в исследование, представлен дизайн исследования, подробно описаны специальные методы исследования. Методы статистической обработки данных соответствуют дизайну исследования.

В третьей главе дана подробная характеристика клинико-anamnestических данных пациенток групп исследования, представлены результаты и лабораторного и инструментального обследования, проанализированы репродуктивные исходы пациенток после хирургического лечения ГИЭ.

В четвертой главе представлены результаты сравнительного анализа уровня mtDAMPs в эндометрии пациенток с ГИЭ и группы сравнения. Изучена экспрессия рецепторов Notch-1 и NICD в эутопическом эндометрии и эктопических очагах, изучена стероидная рецептивность эндометрия при ГИЭ.

В главе «Обсуждение полученных результатов» представлен анализ результатов исследования, проведена интерпретация полученных данных с учетом отечественного и зарубежного опыта по исследуемой теме.

На основании полученных данных предложен алгоритм ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом в зависимости от репродуктивных планов пациенток, коэффициента индекса фертильности, показателей овариального резерва.

В заключительной части отражены выводы и практические рекомендации, которые полностью соответствуют теме и содержанию диссертации.

Таким образом, проведенное исследование полностью соответствует цели и задачам исследования, имеет четкое научное обоснование, корректный дизайн исследования и оптимальный объем выборки. Научная и практическая значимость диссертационной работы не вызывает сомнений.

Текст автореферата соответствует основным положениям диссертации.

В ходе анализа работы возникли следующие вопросы. Как можно объяснить снижение АМГ при глубоком инфильтративном эндометриозе? Чем можно объяснить увеличение DAMPs в эутопическом эндометрии по сравнению эктопическим при поверхностном эндометриозе? С чем связана более выраженная степень спаечного процесса в подгруппе с поражением прямой кишки?

Допущенные стилистические и пунктуационные ошибки не умоляют значение работы и не носят принципиального характера.

Заключение

Диссертационная работа Сафроновой Анастасии Сергеевны на тему «Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства и гинекологии – оптимизация тактики ведения пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом.

Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что

диссертационная работа Сафроновой Анастасии Сергеевны на тему «Влияние хирургического лечения на репродуктивный потенциал пациенток с глубоким инфильтративным эндометриозом» полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации №1539 от 11.09.2021г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Главный научный сотрудник
акушерско-гинекологического отдела
НИИАП ФГБОУ ВО РосГМУ
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор

Дубровина Светлана Олеговна

« 24 » _____ 2021г.

Подпись Дубровиной С.О. заверяю:

Ученый секретарь ученого совета
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России
доктор медицинских наук, доцент



Н.Г. Сапронова

Федеральное государственное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России)» 344022, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, переулок Нахичеванский, 29. Телефон: +7 (863) 250-42-00. Официальный сайт: www.rostgmu.ru. E-mail: okt@rostgmu.ru; secretary@rniiap.ru