

ОТЗЫВ

**официального оппонента доктора медицинских наук, профессора
Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Согоян
Нелли Серёжаевны на тему «Прогнозирование рисков развития и
рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста
после реконструктивно-пластических операций с использованием
молекулярно-генетических методов исследования», представленной на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности**

14.01.01 – акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Наиболее распространенной доброкачественной опухолью женской репродуктивной системы до сих пор остается миома матки. Высокая частота распространения данного заболевания среди женщин репродуктивного возраста, развитие тяжелой клинической симптоматики, требующей хирургического вмешательства, значительное ухудшение качества жизни женщин, ассоциация с бесплодием и высокий риск рецидивирования после реконструктивно-пластических операций определяют социальную значимость заболевания и актуальность поиска новых диагностических методов исследования.

Несмотря на доброкачественность процесса симптоматика миомы матки достаточно многообразна и в ряде случаев определяет необходимость хирургического лечения. По поводу симптомной ЛМ проводится до 50—70 % оперативных вмешательств в гинекологических стационарах, при этом высока вероятность развития рецидива заболевания. Согласно различным источникам литературы рецидивирование миомы матки может достигать 90 %, что определяет необходимость повторного хирургического вмешательства у каждой 3 пациентки. Таким образом, повторные оперативные вмешательства несут как неблагоприятные экономические последствия, так и снижают репродуктивный потенциал пациенток.

На сегодняшний день отсутствуют специфические маркеры развития и рецидивирования миомы матки, несмотря на интенсивный рост молекулярных методов исследования. Однако, согласно данным международных источников, ведущая роль в патогенезе ЛМ отводится

генетическим нарушениям, изучению которых уделяется особое внимание в области репродуктивной медицины.

В связи с этим диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны, посвященная повышению эффективности методов диагностики и прогнозирования развития и рецидивирования миомы матки на основании выявления генетических маркеров у пациенток репродуктивного возраста, является чрезвычайно актуальной в настоящее время.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверность и новизна

Целью данного исследования явилось повышение эффективности прогнозирования риска развития и рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластиических операций у пациенток репродуктивного возраста с использованием молекулярно-генетических маркеров.

В соответствии с поставленной целью обоснованы и четко сформулированы задачи исследования, проведена методологическая подготовка исследования.

В ходе работы проведено общеклиническое обследование и оперативное лечение 345 пациенток, включая 305 пациенток с миомой матки, госпитализированных в отделение гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (заведующий – академик РАН Л.В. Адамян) с целью проведения хирургического лечения в период с 2016 по 2019 гг., и 40 пациенток группы сравнения, без миомы матки и отягощенного анамнеза по данному заболеванию. В зависимости от отягощенности анамнеза по ЛМ пациентки были разделены на 3 группы: I группа — женщины с наследственной предрасположенностью к развитию миомы матки, в которую были включены 141 пациентка, II группа была представлена 119 женщинами без отягощенного анамнеза по данному заболеванию, третью группу составили 45 женщин, не имеющих точной информации о наследственной отягощенности. В каждой группе были выделены подгруппы с рецидивом

миомы матки после проведенного органосохраняющего оперативного лечения.

Автором проведен всеобъемлющий сравнительный анализ клинико-анамнестических данных пациенток, а также результатов инструментальных и лабораторных обследований, хирургического лечения и отдаленных данных о реализации репродуктивного потенциала. Специальные методы исследования включали секвенирование по Сенгеру гена MED 12, а также полногеномное генотипирование по однонуклеотидным полиморфизмам с биоинформационическим анализом полученных результатов.

Клинико-анамнестическое обследование пациенток и анализ ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения позволили выявить клинические факторы рецидивирования миомы матки, среди которых отягощенный семейный анамнез по данному заболеванию, повышенный индекс массы тела, а также наличие множественной миомы матки.

На первом этапе молекулярно-генетического исследования проведен анализ соматических мутаций в экзоне 2 гена MED12, в результате которого выявлена ассоциация данных генетических изменений с наследственной отягощенностью и подтверждена моноклональная природа опухоли.

Второй этап исследования, представляющий полногеномное генотипирование пациенток с положительным статусом в гене MED12 и отягощенным анамнезом по миоме матки и женщин группы сравнения, позволил выявить «кандидатные» однонуклеотидные полиморфизмы, которые могут играть существенную роль в патогенезе миомы матки.

Генотипирование женщин по выбранным значимым однонуклеотидным полиморфизмам с разделением пациенток на группы в зависимости от отягощенности анамнеза по миоме матки, представляющее собой третий этап молекулярно-генетического исследования, позволило соискателю выявить генетические маркеры, ассоциированные с высоким риском развития ЛМ.

Таким образом, методы, применяемые в диссертационной работе, являются современными и высокинформативными, а статистическая обработка полученных данных обеспечила точность и достоверность результатов исследования. Научные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации сформулированы четко, обоснованы приведенными результатами и соответствуют поставленным задачам.

Научная новизна

На основании проведенного исследования представлены данные о частоте выявления миомы матки и особенностях ее клинической манифестации, а также о механизмах, которые могут лежать в основе рецидивирования заболевания. Автором представлены клинико-анамнестические факторы развития и рецидивирования ЛМ, среди которых наиболее значимыми являются наследственная предрасположенность к развитию миомы матки, повышенный индекс массы тела и наличие множественных узлов.

Автором оценены результаты хирургического лечения миомы матки, как ближайшие (в течение 6 месяцев после проведенного вмешательства), так и отдаленные (в течение 3 месяцев после хирургического лечения), определены частота и время возникновения рецидива заболевания, частота наступления беременности, метод реализации репродуктивного потенциала. Таким образом, выявлено, что после реконструктивно-пластиических операций по поводу миомы матки раннее рецидивирование (в первые 6 месяцев после хирургического лечения) характерно для женщин с наследственной предрасположенностью к развитию миомы матки, а частота наступления беременности, как самопроизвольной, так и в результате применения методов вспомогательных репродуктивных технологий, выше у женщин без наследственной отягощенности по данному заболеванию.

Исследование гена MED 12 позволило выявить генетические нарушения, характерные для миомы матки. Автором обнаружены мутации, которые ранее в источниках литературы не были описаны, что может

свидетельствовать об их специфичности для женщин российской популяции, а также выявлена ассоциация обнаруженных соматических мутаций с наследственной отягощенностью и наличием множественной миомы матки.

Полногеномное генотипирование и последующее изучение кандидатных однонуклеотидных полиморфизмов rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069 с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени определило маркеры для прогнозирования рисков развития и рецидивирования ЛМ. С высоким риском развития миомы матки ассоциированы часто встречающиеся варианты аллелей данных полиморфизмов, а наличие «минорных», протективных вариантов, свидетельствует о низком риске развития заболевания.

Практическая значимость

Результаты представленной работы имеют важное значение для тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. Автором предложен алгоритм для прогнозирования риска развития и рецидивирования ЛМ на основании клинико-анамnestических данных и проведения исследования гена MED12, а также генотипирования по кандидатным однонуклеотидным полиморфизмам с целью определения генетических маркеров, применение которых в практической деятельности врача обеспечит оптимизацию как хирургического лечения и послеоперационной реабилитации, так и профилактики рецидива заболевания.

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечают требованиям, предъявляемым кандидатским диссертациям. Основные выводы, положения и практические рекомендации внедрены в практическую деятельность гинекологического отделения отдела оперативной гинекологии и общей хирургии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И.Кулакова» Минздрава России.

Структура и объем работы

Диссертационная работа Согоян Н.С. написана по классическому типу, изложена на 161 странице печатного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы.

Во введении раскрыта актуальность разрабатываемой диссертантом проблемы, четко сформулированы цель и задачи исследования, грамотно изложена научная новизна, практическая значимость и положения, выносимые на защиту.

В обзоре литературы автор останавливается на терминологии, существующих классификациях, эпидемиологии, клинической картине, патогенезе, методах диагностики и лечения. Подробно описаны современные представления о патогенезе и факторах риска развития заболевания, среди которых ведущая роль отводится генетическим нарушениям, в связи с чем представлены преимущества применения новых диагностических методов на основании изучения генетического потенциала женщин с миомой матки.

В главе «Материалы и методы исследования» описан дизайн исследования, критерии включения и исключения, описана техника оперативного лечения, лабораторные и инструментальные методы исследования. Подробно описан молекулярно-генетический этап исследования с представлением методов биоинформационического и статистического анализов.

Третья глава посвящена анализу результатов собственных исследований. В первом разделе представлена подробная характеристика пациентов. Проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, изучены жалобы и анамнестические особенности, менструальная и репродуктивная функции, сопутствующая гинекологическая и экстрагенитальная патология. Подробно изучены факторы риска рецидивирования миомы матки.

Во втором разделе третьей главы проведена оценка результатов обследования и хирургического лечения 305 пациенток с миомой матки на

основе анализа данных предоперационного периода, ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения, реализации репродуктивной функции.

В третьем разделе освещены результаты генетического исследования тканей миоматозных узлов и образцов крови пациенток, изучены соматические мутации в экзоне 2 гена MED 12, проведено полногеномное генотипирование и биоинформационический анализ полученных результатов, в ходе которого отобраны статистически значимые 6 однонуклеотидных полиморфизма rs3020434, rs11742635, rs124577644, rs12637801, rs2861221, rs176069, изученные в дальнейшем на большой выборке пациенток.

В четвертой главе, посвященной обсуждению полученных результатов, проведена подробная сравнительная оценка результатов собственных исследований с данными, представленными в литературных источниках.

В заключении обобщены итоги исследования, логично сделаны выводы, предложены практические рекомендации по обследованию пациенток с миомой матки и высоким риском развития и рецидивирования заболевания.

По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 входят в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендуемых ВАК. Принципиальных замечаний к диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны на тему «Прогнозирование рисков развития и рецидивирования миомы матки у женщин репродуктивного возраста после реконструктивно-пластических операций с использованием молекулярно-генетических методов исследования» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства и гинекологии — повышение эффективности прогнозирования рисков развития и рецидивирования миомы матки после реконструктивно-пластических операций у пациенток репродуктивного возраста с использованием молекулярно-генетических методов исследования. Научная

новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Согоян Нелли Серёжаевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 (с изменениями в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности «14.01.01 - акушерство и гинекология».

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой
акушерства и гинекологии
ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университе
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России


я Эдуардовна
2020 года

129226, г. Москва, ул. Леонова, д.16а
тел.: +7 (499) 237-40-33
e-mail: lf001@rsmu.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Дорохотовой Ю.Э. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО «Российский
национальный исследовательский
медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» Минздрава России
кандидат медицинских наук

Демина Ольга Михайловна
» _____ 2020 года

117997, г. Москва, ул. Островит
тел.: +7 (495) 434-84-64
e-mail: uchsovet@rsmu.ru

