

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Мальшикиной Анны Ивановны на диссертационную работу Тоноян
Нарине Марзпетуновны на тему «Прогнозирование рецидива миомы
матки у больных репродуктивного периода путем метаболомного
профилирования методом масс-спектрометрии», представленную на
соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология**

Актуальность исследования

Миома матки – одна из наиболее распространенных доброкачественных опухолей женской половой сферы, которая возникает у каждой третьей женщины репродуктивного возраста. Частота рецидивов миомы матки после органосохраняющих операций достигает 50% случаев. Оценка темпов роста, вероятности рецидивирования миомы матки остается до конца нерешенной проблемой.

Для поиска маркеров заболеваний в настоящее время все больше применяются постгеномные методы анализа, среди которых протеомные и метаболомные технологии занимают ведущие позиции. Исследования метаболома в сочетании с современными методами анализа многомерных данных позволяют выявить биомаркеры с высокой эффективностью.

Биологические маркеры способствуют уточнению диагноза заболевания и его исхода, пониманию патогенеза и патофизиологических механизмов, прогнозированию прогрессирования заболевания и мониторингованию его течения. Для повышения эффективности органосохраняющего лечения миомы матки у пациенток репродуктивного периода важно не только выявление заболевания на ранних стадиях развития, но и оценка вероятности рецидива.

В связи с этим, актуальность диссертационной работы Тоноян Нарине Марзпетуновны не вызывает сомнений.

Оценка степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

Диссертационная работа Тоноян Нарине Марзпетуновны выполнена на достаточном клиническом материале. Достоверность проведенного исследования не вызывает сомнений. В работе использованы современные высокоинформативные методы исследования, современная статистическая обработка данных. В исследование включено достаточное для получения достоверных данных количество пациенток. Четко сформулированы задачи исследования. Всем женщинам, включенным в исследование, проводился анализ анамнестических данных, оперативного вмешательства, ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения.

Проведено обследование и органосохраняющее хирургическое лечение 800 пациенток с миомой матки с последующим морфологическим исследованием удаленного материала (из них у 119 пациенток по поводу рецидива заболевания); у 81 пациентки проведено метаболомное профилирование плазмы крови, 31 пациентке выполнено метаболомное профилирование эндометрия, 66 пациенткам выполнено метаболомное профилирование тканей миометрия и миоматозных узлов.

Группой сравнения явились 15 пациенток, у которых отсутствовала миома матки как по данным ультразвукового исследования органов малого таза, так и при лапароскопии. Автором подробно проведен сравнительный анализ клинико – лабораторных данных, выявлены статистически значимые факторы, ассоциированные с рецидивированием миомы матки.

При иммуногистохимическом анализе выявлены маркеры рецидива миомы матки - повышенная экспрессия Ki-67, VEGF, ER- α , PgR-A, p16 в миоматозных узлах.

С помощью метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии выявлены информативные панели потенциальных биомаркеров миомы матки в плазме крови, эндометрии, образцах миометрия и

миоматозных узлов, обоснована возможность их применения в предикции заболевания.

Статистическая обработка данных обеспечила точность и достоверность полученных результатов исследования и логично вытекающих из них выводов. Выводы и практические рекомендации соответствуют результатам, полученным в ходе исследования. Научные положения диссертации в достаточной степени обоснованы.

Научная новизна

Научной новизной диссертационной работы является определение липидного профиля плазмы крови, эндометрия, миоматозных узлов и миометрия у пациенток с рецидивом миомы матки.

Выявлено, что липидный профиль плазмы крови больных миомой матки отличается от такового у пациенток группы сравнения. Наиболее значимые изменения выявлены в липидоме у больных с рецидивом миомы матки, характерные только для рецидива заболевания и представлены следующими липидами: фосфатидилхолины (PC 18:0_18:2, PC 16:0_22:6), холестериновые эфиры (CE 18:2, CE 20:4), триглицериды (TG 14:1_18:1_18:2, TG 16:0_16:1_18:2, TG 16:0_18:1_18:2, TG 16:0_18:2_18:3, TG 16:1_18:0_18:1, TG 16:1_18:0_18:3, TG 18:1_18:2_18:3), сфингомиелины (SM d12:0/14:1, SM d18:1/22:0, SM d18:1/22:1, SM d18:1/24:0, SM d18:1/24:1, SM d18:2/16:0, SM d18:2/24:1).

Липидомный анализ тканей позволяет дать прогноз в отношении возможного рецидива миомы матки. В эндометрии у пациенток с рецидивом миомы матки отмечен наименьший уровень липидов следующих классов: церамиды, сфингомиелины, фосфатидилсерины (исключения - PS 34:0, PS 36:0, PS 42:5, PS 46:1), фосфатидилэтаноламины значимые (исключения - PE 44:2, PE 38:3, PE 42:6, PE 44:6, PEO-38:3, PEO-38:4), фосфатидилхолины (исключения - PC 38:5, PC 36:4, PCO-38:1, PCO-38:0, PCO-38:2, PC 38:2, PC

40:0), фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи меньше 40 атомов углерода и наибольший уровень липидов следующих классов: лизофосфатидилхолины, фосфатидилглицеролы с суммарной длиной цепи больше 40 атомов углерода.

Нарушения метаболизма линолевой кислоты в тканях миоматозных узлов (при МС анализе) являются прогностическим критерием рецидивирования миомы матки.

Практическая значимость

Диссертационная работа имеет существенную практическую значимость для акушерства и гинекологии. Выявлены факторы риска развития рецидива миомы матки, на основании комплексного анализа данных клинико-морфологического и МС исследований разработаны практические рекомендации, позволяющие в перспективе их внедрения повысить эффективность реконструктивных операций и, возможно, снизить число рецидивов миомы матки.

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

Структура и объем работы

Диссертационная работа Тоноян Н.М. изложена в традиционном стиле на 131 странице печатного текста, состоит из введения, пяти глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, клиническая характеристика пациенток, результаты собственных исследований и их обсуждение), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Работа иллюстрирована 15 таблицами и 23 рисунками.

Во введении диссертант обосновывает актуальность темы, формулирует цель исследования, из которой логично вытекают поставленные задачи. В достаточном объеме изложены научная новизна, практическая значимость, положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования в практику и апробация научной работы. Подробно отражен личный вклад автора.

В обзоре литературы подробно отражены современные представления о патогенезе миомы матки, подробно описаны методы лечения. Описаны преимущества метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии в выявлении заболеваний, прогноза течения, изучении патогенеза.

В главе, посвященной материалам и методам исследования, автором описаны дизайн исследования, критерии включения в исследование и критерии исключения, описана техника оперативного лечения, лабораторные и инструментальные методы исследования. Подробно описано масс-спектрометрическое исследование с последующей идентификацией липидов.

В третьей главе представлена подробная характеристика пациенток. Проведен сравнительный анализ клинических данных пациенток, изучены жалобы, анамнестические особенности, менструальная и репродуктивная функции, сопутствующая гинекологическая и экстрагенитальная патологии, Подробно изучены факторы риска рецидива миомы матки.

Четвертая глава посвящена анализу результатов собственных исследований. Первый раздел посвящен оценке результатов обследования, хирургического лечения 800 больных миомой матки на основе анализа данных предоперационной подготовки, характеристик операции, течения послеоперационного периода, ближайших и отдаленных результатов оперативного лечения, реализации репродуктивной функции. Во втором разделе освещены результаты морфологического и иммуногистохимического исследования тканей миометрия и миоматозных узлов, изучена экспрессия маркеров Ki-67, VEGF, PgR-A, ER- α , p16, p53. Третий, четвертый и пятый

разделы посвящены результатам метаболомного профилирования плазмы крови, эндометрия, миометрия и миоматозных узлов.

В 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 на предоперационном этапе.

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

Имеется вопрос: согласно дизайну исследования, наличие сопутствующих гинекологических заболеваний у пациенток с миомой матки является критерием исключения из исследования. Вместе с тем, автором установлена достоверно более высокая частота выявления спаечного процесса в малом тазу, доброкачественных образований яичников и патологии эндометрия в группе женщин с рецидивом миомы матки. Не могут ли столь значимые заболевания органов малого таза служить самостоятельной причиной изменения метаболомного профиля плазмы крови и эндометрия у пациенток данной группы?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Тоноян Нарине Марзпетуновны «Прогнозирование рецидива миомы матки у больных репродуктивного периода путем метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии» является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена практическая задача, значимая для акушерства и гинекологии – совершенствование тактики ведения больных миомой матки

репродуктивного возраста на основании комплексной оценки факторов риска, прогнозирования рецидива заболевания с использованием метаболомного профилирования методом масс-спектрометрии. Научная новизна, достоверность, теоретическая и практическая значимость полученных результатов позволяют считать, что диссертационная работа Тонян Нарине Марзпетуновны 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 от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016г №748, от 28.08.2017г № 1024), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Доктор медицинских наук, профессор
директор федерального государственного
бюджетного учреждения «Ивановский
научно-исследовательский институт
материнства и детства имени В.Н. Городкова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

153045, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

Тел: +7 (4932) 33-62-63

E-mail: ivniimid@inbox.ru

 Малышкина Анна Ивановна

« 17 » сентября 2020

Подпись д.м.н., профессора Анны Ивановны Малышкиной «заверяю»
Ученый секретарь федерального государственного бюджетного учреждения
«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, кандидат медицинских наук Матвеева Екатерина Александровна



