

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Оразова Мекан Рахимбердыевича на диссертационную работу Алиевой Фидан Тарлан кызы «Прогностическое значение современных методов исследования при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

### Актуальность темы исследования

Болезни эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах, в настоящее время остается в фокусе пристального внимания врачей разных специальностей, прежде всего гинекологов, онкологов, морфологов, эндокринологов (Оразов М.Р., Хамошина М.Б., 2021; Xie Y. et al., 2023; Santos Silva L. A. et al., 2024). Наряду с высокой частотой встречаемости заболевания столь высокий интерес определяют и высокий риск малигнизации, и отсутствие до сих пор четких персональных критериев вероятности последней (Оразов М.Р., Хамошина М.Б., 2022; Raffone A. et al., 2023). Вместе с тем проблема пролиферативных болезней эндометрия сохраняет свою значимость в связи с коморбидностью в отношении функций соматической и эндокринной системы женщин, а также в связи со снижением качества жизни и необходимостью госпитализации для выполнения внутриматочных вмешательств (Оразов М.Р., Хамошина М.Б., 2021; Ng J. K. M. et al., 2023; Vieira-Serna S. et al., 2024). Актуальность проблемы обусловлена тем, что в настоящее время злокачественные новообразования эндометрия сохраняют одну из лидирующих позиций в структуре рака репродуктивных органов; они прочно утвердились во всем мире на 2-м месте по встречаемости после рака шейки матки (Ushijima K. et al., 2023; Saeki H. et al., 2024).

Западными коллегами зарегистрировано более 63 230 впервые выявленных случаев ЭК у женщин и более 11 350 смертей от этого заболевания (Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018). Распространенность рака эндометрия в России, согласно данным

официальной статистики за 2019 г., составляет 27 151 случаев – это 7,8% в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения (Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзодова А.О., 2020). Динамика заболеваемости раком эндометрия, по последним данным, опережает все другие онкозаболевания репродуктивной системы. Согласно новым представлениям, пролиферативные болезни эндометрия дефинируются как комплекс морфологических поражений – от доброкачественных до злокачественных, опосредованных переходным преинвазивным этапом (Оразов М.Р., Хамошина М.Б., 2021). По сути, они формируют гетерогенную группу патологических процессов: от нормального поликлонального эндометрия, отвечающего на аномальные гормональные воздействия, до пролиферативных моноклональных повреждений, возникающих фокусно и сопровождающихся высоким риском развития эндометриальной карциномы. Как особую форму пролиферативных болезней выделяют ГЭ – нефизиологическую пролиферацию эндометриальных желез с различными изменениями фенотипических свойств клеток и увеличением железисто-стромального соотношения более 1 (Novetsky A. P., Valea F., 2023). Именно гиперпролиферативные болезни эндометрия в типичном случае служат стартом для пролиферативных динамических морфологических трансформаций, которые потенциально прогрессируют до карциномы эндометрия. Считается, что атипическая гиперплазия эндометрия (АГЭ) является предшественником РЭ и при раннем ее выявлении может быть эффективен комплекс целенаправленных мер по профилактике прогрессирования процессов, приводящих к неопластической трансформации (Yin J. et al, 2023; Оразов М.Р., Радзинский В. Е., 2023).

Несмотря на многообразие научных исследований, информативность используемых диагностических методов при пролиферативных болезнях эндометрия в пери и постменопаузальном периоде ограничена и противоречива. Принимая во внимание известный факт о том, что заболеваемость карциномой эндометрия неуклонно растет и «молодеет», что является прямым следствием глобального старения и изменения образа жизни населения планеты, ассоциированного с увеличением распространенности ожирения, представляет научный интерес исследования, посвященные ранней диагностике указанных нозологий в контексте канцеропревенции. Именно это подчеркивает необходимость изучения новых, неинвазивных методов диагностики с целью более точного прогнозирования пролиферативных заболеваний эндометрия в данном периоде.

В связи с этим диссертационное исследование Алиевой Фидан Тарлан кызы «Прогностическое значение современных методов исследования при патологии

эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах» представляет как прикладной, так и фундаментальный интерес и, безусловно, является актуальным и своевременным.

### **Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Обоснованность научных положений, выводов и практических рекомендаций, изложенных в диссертационной работе Алиевой Фидан Тарлан кызы, вытекает из научно обоснованного выстроенного дизайна исследования, позволяющего комплексно проанализировать проблему, и аргументированного объема выборки материала в группах наблюдения. Диссертационная работа выполнена на 171 пациентке, находящиеся в пре- и постменопаузальном периодах. Основную группу пациенток составили 73 женщины с различными заболеваниями эндометрия в пременопаузе и 58 - в постменопаузальном периодах. В группу сравнения были включены женщины с отсутствием болезней эндометрия в пременопаузальном ( $n=20$ ) и в постменопаузальном ( $n=20$ ) периодах.

Всем пациентам были проведены клинические, функциональные, гормональные, молекулярно-биологические, микробиологические, эндоскопические и гистологические исследования.

Важно отметить, что методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высоко информативны. Следует подчеркнуть выбор инструментов статистического анализа и прогноза, который позволил автору полно и убедительно ответить на поставленные вопросы. Задачи исследования полностью сформулированы в соответствии с целью работы. Научные положения соответствуют поставленным задачам и имеют научное подтверждение.

Выводы вытекают из результатов проведенного исследования, отражают весь спектр поставленных задач и свидетельствуют о том, что автор достиг поставленной цели.

В проведенном исследовании с целью экспресс диагностики пролиферативных заболеваний эндометрия в пре и постменопаузальном периодах был впервые использован метод Рамановской спектроскопии – метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния.

Полученные результаты диссертационной работы подверглись статистической обработке с применением компьютерной программы “Statgraph”, предназначенная для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способом. Результаты молекулярно-биологического исследования были проанализированы с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.).



В результате проведенного исследования было установлено, что проведение Рамановской спектроскопии и определение специфических биомаркеров, выявило соответствие с результатами морфологического исследования пролиферативных нозологий эндометрия, что позволяет использовать их как прогностические критерии заболеваний эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

Автором убедительно доказано, что системное снижение уровня трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) и повышение показателей гликоделина А (ГдА) в плазме крови, является значимым прогностическим критерием развития болезней эндометрия у пациенток в пременопаузальном периоде. Вместе с тем, следует констатировать факт о том, что в постменопаузальном периоде увеличение экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в биоптатах эндометрия- является дополнительным предиктором при прогнозировании пролиферативных болезней эндометрия. Автором впервые установлена высокая диагностическая информативность и ценность экспресс-диагностики заболеваний эндометрия с использованием метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР) в плазме крови, при этом специфичность данного метода достигает 91%. Выводы соответствуют научным положениям диссертации и полностью соответствуют цели и задачам исследования.

Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, являются обоснованными и соответствуют результатам научного исследования.

### **Достоверность и новизна исследования, полученных результатов**

И нет тени сомнений в достоверности результатов, полученных в настоящей работе. Следует отметить, что достоверность полученных результатов подтверждается использованием независимых методов оценки, статистической обработкой, адекватным и достаточным количеством пациенток, включенных в исследование.

Впервые автором были изучены спектральные характеристики поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови, при различных пролиферативных нозологиях эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах. Определено соответствие нозологических форм болезней эндометрия, по данным патоморфологического исследования с результатами спектральных характеристик.

Автором установлена прогностическая и диагностическая значимость трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) и гликоделина А (ГдА) в плазме крови в пременопаузальном периоде и диагностическая значимость экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в биоптатах эндометрия в постменопаузальном периоде.

В ходе настоящего исследования показано, что снижение трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- $\beta$ 1) и повышение уровня гликоделина А (ГдА) в плазме крови, являются значимыми прогностическими критериями развития болезней эндометрия в пременопаузе.

Соискатель выявила, что наличие специфических характерных признаков поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови и увеличение экспрессии гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в тканях эндометрия является диагностическим маркером пролиферативных болезней эндометрия в постменопаузе.

На основании результатов исследования впервые разработан алгоритм ведения пациенток в пре- и постменопаузальном периодах, с целью прогнозирования и ранней диагностики пролиферативных болезней эндометрия.

### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Целесообразно рекомендовать внедрение результатов научно-исследовательской работы Алиевой Фидан Тарлан кызы в рутинную практику женских консультаций и гинекологических стационаров. Проведенное исследование позволило дополнить и систематизировать знания о неинвазивных методах диагностики гиперпролиферативных болезней эндометрия у женщин пери и в постменопаузе. В результате настоящего исследования установлено, что использование поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния плазмы крови у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах позволяет с высокой вероятностью не только диагностировать патологические процессы эндометрия, но и прогнозировать различные пролиферативные болезни эндометрия у данного контингента женщин.

Автором установлена прогностическая и диагностическая значимость показателей трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- $\beta$ 1) и гликоделина А (ГдА) в плазме крови и экспрессия гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) в биоптатах эндометрия при различных гиперпролиферативных болезнях у пациенток в пре- и постменопаузальном периодах.

Данное исследование позволило определить результаты усредненных спектров ПУРР в совокупности с определением ТФР- $\beta$ 1 и ГдА в плазме крови, что является научно обоснованной для прогнозирования развития гиперпролиферативных болезней эндометрия у пациенток в пременопаузальном периоде.

На основании полученных результатов исследования автором разработан алгоритм обследования пациенток с целью определения пролиферативных болезней эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

Таким образом, диссертационная работа Алиевой Фидан Тарлан кызы имеет важное как научное, так и прикладное значение, направленное на решение практических задач в современной гинекологии.

Исследовательские результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику гинекологического отделения клиники акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Результаты исследования, представленные в диссертационной работе, успешно интегрированы в образовательный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Эта интеграция производится для студентов, изучающих дисциплину «Акушерство и гинекология», а также для подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре и аспирантуре по направлению «Акушерство и гинекология».

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология – науке о женском здоровье, медицинской помощи при беременности, родах и заболеваниях органов репродуктивной системы. Отрасль наук: медицинские науки.

Результаты исследования соответствуют областям исследования специальности в соответствии с пунктами 4 – разработка и усовершенствование метода диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний и 6 – оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных.

**Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из Перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных**



Основное содержание диссертационного исследования отражено в 11 научных работах, из них: в рецензируемых изданиях Перечня Сеченовского Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России - 2 статьи; в журнале, включенное в международную базу Scopus - 1 статья; иные публикации по результатам исследования - 3; в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций -5.

### Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Ф.Т. Алиевой состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Диссертация содержит 36 таблиц, 11 рисунков, 3 схемы. Объем диссертации представлен на 133 страницах компьютерного текста. Список литературы включает в себя 202 источника, из них 57 отечественных и 145 зарубежных.

В разделе «Введение» автор в логической последовательности обосновывает актуальность темы исследования, представлены степень разработанности темы исследования, цель и задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту, соответствие диссертации паспорту научной специальности, указана степень достоверности и апробация результатов исследования, внедрение результатов в практику, личный вклад автора, публикации по теме диссертации.

В первой главе «Обзор литературы» читается легко, автор проанализировал научные публикации отечественных и зарубежных авторов. В обзоре литературы представлены подразделы: особенности гиперпролиферативных болезней эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах; особенности микробиологического спектра при патологических процессах эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах; диагностическая значимость трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР- $\beta$ 1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ) и гликоделина А (ГдА) при гиперпролиферативных болезнях эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах; диагностическая информативность люминесцентной спектроскопии и поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР); морфофункциональное состояние эндометрия в пери- и постменопаузальном периодах. Глава охватывает большой объем научных исследований, проведенных в последние годы.

Вторая глава посвящена клинической характеристике пациенток и методам исследования. В данной главе отражены характеристика пациенток в пре- и

постменопаузальном периодах, критерии включения, исключения, подробно описаны методики исследования и методы статистической обработки полученных данных. Во второй главе представлены в полном объеме особенности менструальной и репродуктивной функций, частота перенесенных и сопутствующих заболеваний, включая гинекологические, а также частота перенесенных оперативных вмешательств. Данная глава содержательна и содержит большой объем клинического материала пациенток, включенных в данное исследование.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» представлены клинические проявления патологии эндометрия и частота их встречаемости в пре- и постменопаузальном периодах. В данной главе описаны результаты ультразвукового исследования органов репродуктивной системы, гормональных, микробиологических исследований пациенток в пре- и постменопаузальном периодах. Достаточно подробно описаны результаты определения показателей ГдА и ТФР-β1 в плазме крови и уровней ТФР-β1 и ФНО-α в тканях эндометрия. Автором в данной главе продемонстрированы результаты гистологического исследования соскобов эндометрия, подраздел содержит рисунки и таблицы, в полном объеме отражающие полученные результаты. Впервые изложены результаты экспресс диагностики пролиферативных болезней эндометрия методом поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР) плазмы крови, представлены рисунки, которые отражают регистрируемые усредненные спектры ПУРР при полипе, гиперплазии и контрольных образцах. В главе описан алгоритм, позволяющий провести скрининговое обследование пациенток на наличие патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

В четвертой главе «Обсуждение полученных результатов» полученные результаты сопоставлялись с данными зарубежных и отечественных исследователей. Ознакомление с этой главой создает впечатление об авторе как о сформировавшемся ученом-исследователе и грамотном клиницисте, способном к решению актуальных научных задач.

Результаты проведенного исследования были сформулированы в выводах и практических рекомендациях и соответствуют цели и задачам исследования.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертационной работы Алиевой Фидан Тарлан кызы полностью отражает основные положения, выносимые автором на защиту, и выполнен в соответствии



с требованиями ГОСТ, изложен на 24 страницах компьютерного текста и в полном объеме отражает содержание диссертации.

### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационная работа отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора. Диссертационная работа по своей структуре отвечает всем требованиям, содержит все необходимые разделы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается не только наличием четкой последовательности плана исследования, но также обоснованностью поставленных цели, задач и выводов, представленных в основных положениях, выносимые на защиту. Принципиальных замечаний в отношении содержания и оформления представленной диссертационной работы нет.

В плане дискуссии считаю необходимым задать следующие вопросы:

1. На основании каких сонографических критерий Вы оценивали состояние эндометрия у пациенток изучаемой когорты?
2. Каковы перспективы использования предложенного Вами алгоритма в рутинной клинической практике?

Заданные вопросы не умаляют достоинства диссертационной работы, которая выполнена на высоком научном и методологическом уровне, не вызывают сомнений.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Алиевой Фидан Тарлан кызы «Прогностическое значение современных методов исследования при патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в котором на основании выполненных автором исследований содержится решение имеющей важное медицинское и социальное значения научно-практической проблемы современной гинекологии, позволяющий на основании современных и новых методов исследования прогнозировать и провести раннюю диагностику патологии эндометрия в пре- и постменопаузальном периодах.

Научная и практическая значимость исследования, высокий методический уровень его выполнения, несомненная новизна полученных результатов позволяют сделать вывод о том, что диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. № 0692/Р, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Алиева Фидан Тарлан кызы заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент:**

профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»  
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации  
доктор медицинских наук (специальность: 3.1.4. - Акушерство  
и гинекология)

Оразов Мекан Рахимбердыевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора Оразова М.Р «заверяю»:

Ученый секретарь Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Медицинского института «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» кандидат фармацевтических наук, доцент



Максимова Татьяна Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» Медицинский институт (ФГАОУ ВО РУДН МИ им. Патриса Лумумбы)  
Адрес: 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Макляя, дом 8, телефон: 8 (499) 936-87-87  
e-mail: [information@rudn.ru](mailto:information@rudn.ru), Web-сайт: <http://rudn.ru>