

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России Цхай Виталия Борисовича на диссертационную работу Кавиладзе Мариами Георгиевны «Эпигенетическая реабилитация пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и оценка рисков ее рецидивирования», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной работы

Проблема миомы матки прочно удерживает одну из центральных позиций в перечне приоритетных направлений современной гинекологии. Преобладание данной патологии в структуре заболеваемости среди женщин активного репродуктивного возраста определяет ее не только как медицинскую, но и как серьезную социально-демографическую проблему. Клиническая картина заболевания вариабельна: наряду с бессимптомным течением часто встречаются массивные кровопотери, постгеморрагическая анемия, хронический болевой синдром и дисфункция соседних органов, что в совокупности резко ухудшает качество жизни пациенток.

Традиционные алгоритмы по лечению данного заболевания, преимущественно основанные на хирургических вмешательствах, не всегда гарантируют благоприятного долгосрочного прогноза, а у женщин, заинтересованных в сохранении фертильности, часто сопряжены с высоким риском рецидива. В этой связи особую актуальность приобретает разработка новых стратегий, воздействующих на фундаментальные механизмы роста опухоли.

Современная наука все чаще обращается к изучению эпигенетических регуляторов клеточного цикла. В фокусе внимания оказываются длинные некодирующие РНК (MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR) и неклассическая

холинергическая система, функционирующая через никотиновые рецепторы (нАХР). Нарушение баланса экспрессии данных молекул рассматривается как триггер пролиферативных процессов и фиброзных изменений в тканях матки.

Перспективным направлением представляется использование природных биорегуляторов — индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата. Однако молекулярные механизмы реализации их эффектов в ткани миомы, а также прогностическая ценность динамики экспрессии днРНК и субъединиц рецепторов для оценки эффективности терапии остаются малоизученными. Именно этим обусловлена несомненная актуальность представленного диссертационного труда.

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

Исследование М.Г. Кавиладзе построено на строгих методологических принципах и отличается продуманной архитектурой. Работа представляет собой проспективное когортное лонгитюдное исследование, выполненное на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с участием 180 пациенток репродуктивного возраста. В исследование включено 180 пациенток, что гарантирует статистическую состоятельность результатов. Строгое соблюдение критериев отбора позволило добиться сопоставимости клинических групп.

Методология работы включает все необходимые уровни верификации: клинико-инструментальную диагностику, морфологическое подтверждение гистотипов и молекулярно-генетический скрининг (субъединицы нАХР и днРНК). Высокий уровень достоверности обеспечивается грамотной

статистической обработкой с использованием как параметрических, так и непараметрических критериев, а также построением прогностических моделей.

Каждый из сформулированных выводов имеет строгое фактическое обоснование и вытекает из результатов проведенных экспериментов. Разработанные автором практические алгоритмы логически завершают работу. Таким образом, обоснованность представленных научных суждений и рекомендаций не вызывает нареканий.

Достоверность и новизна исследования, полученных данных

Репрезентативность выборки, насчитывающей 180 клинических случаев, в сочетании с применением комплекса высокоинформативных диагностических методик служит прочным фундаментом для получения статистически достоверных результатов. Лонгитюдный дизайн исследования, предполагающий длительное наблюдение за пациентами, вкупе с грамотно подобранным статистическим аппаратом, включающим как параметрические, так и непараметрические методы анализа, обеспечивает высокую репрезентативность полученных данных и обоснованность сделанных выводов.

Элементы научной новизны в настоящей работе представлены весьма широко и носят многоуровневый характер. Соискателем впервые проведен комплексный анализ экспрессии обширного пула субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (всего четырнадцати: $\alpha 2$ – $\alpha 10$, $\beta 1$ – $\beta 4$, γ и ϵ) в тандеме с четырьмя длинными некодирующими РНК (MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR) непосредственно в тканях миоматозных узлов на фоне проводимой эпигенетически ориентированной терапии. В ходе исследования автором были идентифицированы специфические молекулярные маркеры, четко ассоциированные с различными гистологическими типами миомы, что в перспективе создает теоретические предпосылки для разработки уточненных неинвазивных диагностических алгоритмов, позволяющих дифференцировать типы опухоли без привлечения инвазивных вмешательств.

Особую практическую ценность работе придают количественные характеристики уровней экспрессии наиболее значимых субъединиц — $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$, а также изучаемых длинных некодирующих РНК. Автору удалось не только зафиксировать эти показатели, но и установить их достоверную корреляционную взаимосвязь с доплеровскими параметрами интратуморального кровотока и морфологическими особенностями строения узлов. Более того, впервые в рамках данного исследования были четко сформулированы дифференциально-диагностические критерии и определены пороговые (пограничные) значения экспрессии, которые позволяют объективно оценивать эффективность проводимой патогенетической терапии в динамике и с высокой долей вероятности прогнозировать риск развития рецидива заболевания. Совокупность этих достижений выводит тактику ведения пациенток с миомой матки на принципиально новый персонализированный уровень, открывая возможности для индивидуализированного подхода к лечению и наблюдению.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Фундаментальное значение настоящей работы состоит в существенном углублении современных представлений о патогенезе миомы матки. Автором предложены новые концептуальные акценты, позволяющие пересмотреть устоявшиеся взгляды на роль эпигенетических нарушений и холинергической трансдукции сигналов в регуляции пролиферативных процессов в миометрии, что расширяет теоретическую базу для понимания механизмов опухолеобразования.

В практическом аспекте разработанные автором дифференциально-диагностические критерии обладают многофункциональным клиническим потенциалом. Они дают возможность с высокой долей вероятности прогнозировать гистологический тип миомы еще на дооперационном этапе, проводить динамический мониторинг эффективности эпигенетически ориентированной терапии, а также осуществлять стратификацию пациенток по

степени риска развития раннего рецидива после хирургического лечения. Это, в свою очередь, позволяет выстраивать индивидуализированную тактику диспансерного наблюдения с учетом персональных прогностических характеристик каждой пациентки.

Результаты исследования уже нашли свое практическое применение: разработанные диагностические подходы и критерии внедрены как в педагогический процесс на кафедре акушерства и гинекологии Сеченовского Университета (акт № 467 от 24.06.2024), так и в клиническую практику гинекологического стационара Клинической больницы № 85 ФМБА России (акт № 462 от 24.06.2024), что подтверждает их высокую практическую значимость и готовность к широкому использованию в реальной клинической работе.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Содержание диссертационной работы Кавиладзе М.Г., представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Отрасль: медицинские науки.

Полнота освящения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ индексируемых в международных базах данных

Основные положения и результаты диссертационной работы достаточно полно отражены в 8 научных работах, опубликованных в ведущих рецензируемых научных изданиях, индексируемых в международных базах данных Scopus, а также в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России. Наиболее значимые результаты доложены и обсуждены на значимых международных конгрессах, включая X Всемирный съезд SEUD2024 (Женева, Швейцария) и XXIII Всемирный съезд ISGE2024 (Флоренция, Италия). Публикации полностью отражают содержание диссертации и соответствуют требованиям Положения о порядке присуждения ученых степеней.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа изложена на 174 страницах машинописного текста и имеет классическую структуру, включающую введение, четыре главы, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, содержащий 240 источников отечественных и зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 24 рисунками, которые наглядно отражают основные результаты и закономерности проведённого исследования.

Во введении автором убедительно обоснована актуальность избранной темы, чётко сформулированы цель и задачи работы, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов, а также основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава, посвящённая обзору литературы, представляет собой систематизированный анализ современных научных данных об эпидемиологии, этиопатогенезе, клинических проявлениях и подходах к лечению миомы матки. Особое внимание в обзоре уделено современным представлениям о роли эпигенетических механизмов и ненейрональной холинергической системы в регуляции клеточного гомеостаза и патогенезе заболевания. Глава написана логично, завершается обоснованным заключением о необходимости проведения собственного исследования.

Во второй главе подробно изложены дизайн исследования, клиническая характеристика групп пациенток, критерии включения и исключения. Автором детально описаны все этапы инструментальной, морфологической и молекулярно-генетической диагностики, включая процедуры забора и консервации биоматериала, выделения тотальной РНК, проведения реакции обратной транскрипции и ПЦР в реальном времени. Представленный методический раздел свидетельствует о высоком уровне проведённого исследования и достоверности полученных результатов.

Третья глава содержит результаты собственных клинических, инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических исследований. Автором последовательно изложены данные клинико-анамнестического обследования, ультразвуковой диагностики с доплеровским картированием, гистологического анализа операционного материала, а также результаты оценки экспрессии длинных некодирующих РНК и субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Наибольший интерес представляют данные о динамике пролиферативной активности миоматозных узлов на фоне предоперационной эпигенетической терапии, подтверждённые как ультразвуковыми критериями, так и патоморфологическим исследованием. Результаты ROC-анализа и установленные дифференциально-диагностические пороговые значения экспрессии исследуемых генов обладают высокой практической значимостью. Материал изложен логично, хорошо структурирован и наглядно проиллюстрирован.

Четвёртая глава посвящена обсуждению полученных результатов. Автором проведён глубокий анализ и интерпретация собственных данных в сопоставлении с результатами современных отечественных и зарубежных исследований, аргументированно обоснованы выявленные патогенетические закономерности и клиническая значимость изменений молекулярного профиля ткани в зависимости от гистологического типа миомы и эффективности проведённой терапии.

В заключении автор обобщает основные результаты исследования, интерпретирует выявленные закономерности изменения экспрессии длинных некодирующих РНК и субъединиц nAHR на фоне эпигенетической терапии, обосновывая их патогенетическую и клиническую значимость для диагностики, прогнозирования риска рецидива и оптимизации лечебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки. Выводы диссертации логически вытекают из поставленных задач, аргументированы и подтверждены результатами собственных исследований. Практические рекомендации

сформулированы чётко и обоснованно. Объём проанализированной литературы является достаточным и отражает современное состояние изучаемой проблемы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат Кавиладзе М.Г. оформлен в полном соответствии с требованиями ГОСТ и представляет собой структурированное изложение основных этапов диссертационной работы. В нём последовательно и логично отражены актуальность темы, цель и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость полученных результатов. В тексте автореферата подробно освещены методологические подходы, использованные в работе, личный вклад соискателя, а также достоверность основных положений, выносимых на защиту. Выводы и практические рекомендации сформулированы чётко и лаконично, а список опубликованных работ убедительно свидетельствует о полноте представления материалов диссертации в ведущих рецензируемых изданиях.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Кавиладзе М.Г. представляет собой завершённое научно-квалификационное исследование, обладающее несомненной актуальностью, научной новизной и практической значимостью. К безусловным достоинствам работы относятся продуманный дизайн исследования, комплексный междисциплинарный подход к решению поставленных задач, применение современных молекулярно-генетических методов диагностики, репрезентативный объём клинического материала, корректная статистическая обработка данных, а также выраженная практическая ориентированность, подтверждённая внедрением полученных результатов в клиническую практику и учебный процесс.

Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертации не имеется. В порядке пожелания можно рекомендовать автору продолжить исследование в направлении оценки отдалённых результатов предложенной тактики эпигенетической реабилитации, включая анализ её влияния на репродуктивные исходы у пациенток, планирующих беременность. Высказанное пожелание не снижает высокой научной и практической ценности выполненной работы.

Замечания к диссертационной работе и вопросы диссертанту

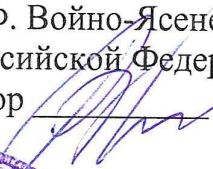
1. В своей работе вы исследовали экспрессию генов в ткани миомы. Скажите, а можно ли определять уровни этих маркеров не в ткани, полученной во время операции, а, например, в крови пациентки? Это сильно упростило бы диагностику и мониторинг. Проводили ли вы такой анализ или планируете его в будущем?
2. Вы говорите, что 6 месяцев эпигенетической терапии лучше, чем 3 месяца. Но как врачу понять, кому из пациенток нужно лечиться 6 месяцев, а кому хватит и 3 месяцев? Или всем подряд назначать 6 месяцев?

Заключение

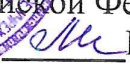
Таким образом, диссертационная работа Кавиладзе Мариами Георгиевны на тему «Эпигенетическая реабилитация пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и оценка рисков ее рецидивирования», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненным, завершённым научно-квалификационным исследованием. В работе предложено решение актуальной научной задачи, имеющей существенное значение для клинической медицины и заключающейся в совершенствовании дифференциальной диагностики, прогнозирования риска рецидивирования и оптимизации лечебной тактики у пациенток репродуктивного возраста с миомой матки на основе оценки молекулярно-генетических и эпигенетических маркеров.

Работа имеет существенное значение для клинической медицины (специальность 3.1.4. Акушерство и гинекология), 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 № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 28.08.2023 года, приказом № 0787/Р от 24.05.2024 года) предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кавиладзе Мариами Георгиевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Заведующий кафедрой перинатологии,
акушерства и гинекологии лечебного факультета
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор  **Цхай Виталий Борисович**

Подпись доктора медицинских наук, профессора Цхай Виталия Борисовича
«заверяю»:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «КрасГМУ им. Проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Доктор медицинских наук, профессор  **Медведева Надежда Николаевна**
« 14 » сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
Телефон: +7 (391) 220-13-95; E-mail: ud@krasgmu.ru
Официальный сайт организации: <https://krasgmu.ru>