

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Института клинической медицины имени Н. А. Семашко Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации Тихомирова Александра Леонидовича на диссертационную работу Гвазава Екатерины Николаевны «Клинико-диагностическое значение экспрессии мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при гиперплазии эндометрия», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы выполненной работы

Гиперплазия эндометрия прочно удерживает позиции одной из наиболее распространенных, рецидивирующих и клинически значимых патологий в структуре гинекологической заболеваемости. Неослабевающий интерес к данной проблеме со стороны акушеров-гинекологов обусловлен высокой частотой встречаемости патологии у женщин репродуктивного возраста. Главная клиническая опасность гиперплазии эндометрия заключается в ее высоком потенциале к злокачественной трансформации. Согласно современным эпидемиологическим данным, риск малигнизации атипических форм ГЭ достигает 25–40%, что делает эту патологию прямым облигатным предраком и основным предшественником эндометриоидной аденокарциномы (рака тела матки).

Своевременная диагностика и адекватное ведение пациенток с предраковыми заболеваниями тела матки остаются одной из наиболее сложных и приоритетных задач современной акушерско-гинекологической практики. В структуре патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста особое место занимает атипическая гиперплазия (атипия). Данная патология характеризуется высокой частотой рецидивирования и скрытой малигнизацией. Основную клиническую и диагностическую трудность в практической гинекологии представляет верификация пограничных состояний слизистой

оболочки матки. Дифференциальная диагностика между выраженной пролиферацией, атипической гиперплазией и ранними стадиями неопластического процесса нередко сталкивается с проблемой субъективизма при стандартном гистологическом исследовании и высокой вариабельностью интерпретаций. В связи с этим важной задачей является поиск и внедрение объективных молекулярно-биологических критериев. Они должны позволить клиницисту не просто констатировать морфологический диагноз, а точно оценивать истинный биологический потенциал ткани и определять оптимальную, органосохраняющую тактику ведения пациенток репродуктивного возраста до развития необратимых изменений.

К числу наиболее перспективных и наименее изученных биологических мишеней относится нонейрональная холинергическая система репродуктивного тракта, компоненты которой экспрессируются в ткани эндометрия. Научные данные показывают, что холинергическая сигнализация, реализуемая через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, выступает мощным локальным регулятором клеточного цикла. Она способна напрямую изменять митотическую активность клеток, контролировать процессы апоптоза, модулировать местный иммунный ответ и ангиогенез. Сбой в этой системе приводит к нарушению баланса между пролиферацией и программируемой гибелью клеток, что лежит в основе предопухолевой трансформации ткани.

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы обладают сложной пентамерной структурой и состоят из различных комбинаций субъединиц, каждая из которых определяет уникальные функциональные свойства рецепторного комплекса. Однако до настоящего времени в доступной литературе отсутствуют системные данные о топографии и динамике экспрессии всего спектра субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при патологии матки. Изучение клинко-диагностического значения уровня экспрессии матричной РНК всех известных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в эндометрии представляет глубокий фундаментальный и прикладной интерес. Динамика изменения экспрессии мРНК конкретных субъединиц никотиновых

ацетилхолиновых рецепторов может служить объективным критерием для точного разграничения физиологической нормы, атипичной гиперплазии эндометрия и неоплазии.

Особое значение в современной гинекологии приобретает изучение длинных некодирующих РНК, в частности MALAT1 и lncROR, которые выступают ключевыми эпигенетическими регуляторами клеточного гомеостаза слизистой оболочки матки. Способность этих молекул влиять на транскрипцию функциональных генов-мишеней делает их важным звеном в локальном контроле клеточного цикла. Определение их клинко-диагностического значения открывает новые возможности для поиска чувствительных маркеров верификации атипичской гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

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

Диссертационная работы выполнена на высоком методическом уровне и базируется на результатах проспективного открытого сравнительного контролируемого одномоментного исследования, проведенного 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) – в ГБУЗ МО «Мытищинская областная клиническая больница». Объектом исследования послужили 120 пациенток с диагнозом гиперплазия эндометрия по данным ультразвукового исследования органов малого таза, разделенных на три группы в зависимости от гистологического заключения. Глубокое погружение в изучаемую проблему позволило автору четко сформулировать цель и задачи исследования.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного пакета STATISTICA версии 13.0 и программы Microsoft Excel (Excel 2016 (16) — Microsoft Office 2016). Количественные показатели с нормальным распределением представлены в виде $M \pm SD$, при распределении, отличном от нормального — в виде медианы и интерквартильного размаха (Me) [25–75%]). Качественные признаки описаны с применением абсолютных (n) и относительных

(%) частот. Межгрупповые различия оценивались с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принят как $p < 0,05$. Оценка взаимосвязей выполнена методом ранговой корреляции Спирмена. Высокую прикладную ценность работе придает использование ROC-анализа с расчетом площадей под кривыми (AUC) и определением порогов отсечения (cut-off), что подтверждает достоверность и обоснованность сделанных автором выводов.

Все основные выводы работы логически вытекают из поставленных задач, подтверждены результатами собственных исследований и корректно интерпретированы автором. На основе проведенного исследования разработаны практические рекомендации, которые могут улучшить диагностику и прогнозирование риска малигнизации гиперпластических процессов эндометрия. Таким образом, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации, не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна исследования, полученных данных

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается достаточным объемом клинического материала (120 пациенток), строгим соблюдением критериев включения и исключения, использованием одномоментного контролируемого дизайна исследования, применением молекулярно-генетического исследования, а также современных методов математико-статистической обработки данных, адекватных поставленным задачам исследования.

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Впервые проведено комплексное исследование молекулярного профиля всей ненейрональной холинергической системы эндометрия. В ходе исследования была подробно изучена динамика изменений активности генов, которые отвечают за синтез всех известных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. Это позволило проследить, как именно меняется рецепторный профиль ткани при ее переходе от здорового состояния к предраку и злокачественному процессу. В

ходе работы определены новые молекулярно-генетические маркеры гиперплазии и рака эндометрия.

В проведенном исследовании впервые установлена взаимосвязь между уровнем экспрессии мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, длинными некодирующими РНК MALAT1 и lncROR и ключевыми клинико-анамнестическими факторами риска, что позволяет рассматривать данные рецепторы как связующее звено между внешними факторами и запуском патологической пролиферации эндометрия.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Итоговые результаты, полученные в ходе научно-исследовательской работы, обладают высокой научной и практической значимостью и расширяют представления об этиопатогенезе предопухолевых состояний эндометрия и открывают новые возможности для их ранней верификации.

С практической точки зрения эти данные позволяют использовать показатели активности генов как новые чувствительные маркеры для поиска скрытой патологии. Внедрение этих молекулярных критериев в клиническую практику способствует более точной дифференциальной диагностике в сложных случаях, когда результаты стандартного гистологического исследования носят спорный характер. Это позволит вовремя подбирать индивидуальное лечение для пациенток репродуктивного возраста и снизить риск диагностических ошибок.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по специальности «Акушерство и гинекология» (акт № 720-У от 25.08.2025г.).

Полученные результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс гинекологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Клиническая

больница № 85 Федерального медико-биологического агентства России» (акт 712 от 4.09.2025г.).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология (медицинские науки), а также области исследования, предусмотренной пунктом 4 паспорта специальности – «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний».

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

Ключевые положения и выводы работы представлены в 3 научных статьях, опубликованных в авторитетных отечественных изданиях из перечня ВАК Минобрнауки России, которые также входят в международную базу Scopus. Опубликованные работы полностью отражают основные положения и результаты диссертационной работы.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работы изложена на 127 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных сокращений и списка использованной литературы, включающего 241 источников (23 отечественных и 218 зарубежных). Работа содержит 19 таблиц и 21 рисунок, которые наглядно демонстрируют полученные результаты и облегчают восприятие материала.

Глава 1 «Обзор литературы» выполнена с использованием актуальных отечественных и зарубежных источников. В представленной главе последовательно анализируются этапы формирования современных представлений о патогенезе гиперплазии и рака эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Особое внимание в обзоре справедливо уделено биологии ненейрональной холинергической системы репродуктивного тракта.

Автор убедительно систематизирует накопленные в мировой науке данные о холинергической сигнализации и обосновывает научные предпосылки для изучения экспрессии мРНК всего пула субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а также длинных некодирующих РНК. Глава написана строгим научным языком, логически структурирована и завершается четким обоснованием необходимости проведения работы, что полностью раскрывает теоретические истоки диссертационного исследования.

Глава 2 «Материалы и методы» представляет собой общий дизайн исследования. Подробно описаны критерии включения и исключения пациенток в исследование, методы комплексного клинического обследования, подробно описана методология проведения молекулярно-генетического этапа исследования. Автор подробно описывает каждый шаг оценки уровня экспрессии мРНК генов в тканях эндометрия, включая процедуру забора и консервации биоматериала, этапы выделения тотальной РНК, проведение реакции обратной транскрипции, а также параметры постановки полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-qPCR). Грамотно представлена статистическая обработка данных.

Глава 3 «Результаты собственного исследования» посвящена анализу результатов собственных исследований автора. Автор последовательно представляет фактические данные об уровнях экспрессии субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, а также длинных некодирующих РНК (lncROR и MALAT1) в тканях эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. В главе четко прослеживается динамика изменения активности исследуемых молекулярных маркеров, что позволило автору выявить их значимые различия между группами сравнения, а также их корреляцию с клинико-anamnestическими данными. Особый практический интерес вызывают результаты ROC-анализа, в ходе которого были математически рассчитаны оптимальные пороги отсечения (cut-off), площади под кривыми (AUC), а также показатели чувствительности и специфичности для каждого маркера. Представленный материал хорошо структурирован, изложен профессиональным

языком и иллюстрирован наглядными таблицами и рисунками, что делает полученные результаты убедительными и обоснованными.

Глава 4 «Обсуждение результатов исследования» содержит анализ полученных в исследовании данных с результатами независимых мировых исследований. Автор сопоставляет собственные результаты оценки экспрессии мРНК субъединиц никотиновых рецепторов с актуальными концепциями молекулярной гинекологии. Важным достоинством раздела является то, что соискательница не просто констатирует статистические различия, а аргументирует патогенетическую связь между изменениями рецепторного профиля ткани и внешними факторами риска. Данная глава логически завершает исследование и полностью подтверждает правомерность выносимых на защиту положений.

В главе «Заключение» автор подводит итоги всей проведенной научно-исследовательской работы. В этой части диссертации Гвазава Е.Н. кратко и емко объединяет результаты клинических, лабораторных и статистических этапов исследования, наглядно подтверждая выполнение всех поставленных целей. Материал изложен подробно и четко. Выводы диссертации логичны, полностью соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации грамотно сформулированы. Объем изученных литературных источников достаточный.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Представленный автореферат Гвазава Е.Н. полностью отвечает требованиям ГОСТ и является качественным, структурированным отображением диссертационного исследования. В нем последовательно изложено основное содержание работы, включая обоснование актуальности, цели, задач, научной новизны и практической ценности полученных результатов. Текст автореферата детально раскрывает методологию исследования, личный вклад автора, а также достоверность выносимых на защиту положений. Основные научные результаты,

итоговые выводы и практические рекомендации сформулированы четко и лаконично, а приведенный список публикаций наглядно демонстрирует полноту отражения материалов диссертации в рецензируемой печати.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа имеет классическую структуру, написана грамотным литературным языком. К достоинствам относятся высокая актуальность темы, научная новизна, комплексный дизайн, использование современных методов диагностики и статистики, практическая направленность, внедрение результатов в клиническую практику и учебный процесс. К недостаткам можно отнести редкие опечатки и стилистические неточности. Эти замечания не влияют на методологию работы, не меняют суть сделанных выводов и не снижают научную ценность работы.

Заключение

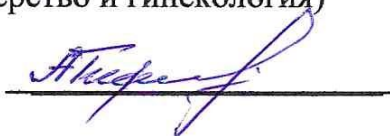
Таким образом, диссертационная работа Гвазава Екатерины Николаевны на тему «Клинико-диагностическое значение экспрессии мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при гиперплазии эндометрия», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненным, законченным научно-квалификационным трудом. В работе содержится решение значимой научной задачи, направленной на совершенствование дифференциальной диагностики атипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста на основе определения новых эпигенетических маркеров, оцениваемых по изменению экспрессии мРНК субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов. 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 Гвазава Екатерина Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины
Института клинической медицины имени Н. А. Семашко
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Подпись

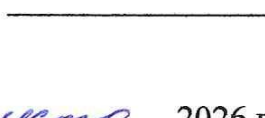


Тихомиров Александр Леонидович

Подпись доктора медицинских наук, профессора Тихомирова А. Л.
«заверяю»:

Ученый секретарь ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор

Подпись



Раснер Павел Ильич

« 19 » августа 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 127006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4
Телефон: +7 (495) 609-67-00;
E-mail: info@rosunimed.ru