

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО

«Московский областной

НИИ акушерства и гинекологии

им. акад. В. И. Краснопольского»,

д.м.н., профессор РАН, профессор

Шмаков Р. Г.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии им. академика В. И. Краснопольского»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ им. академика В. И. Краснопольского)
101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А



2026 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Кавиладзе Мариами Георгиевны на тему:

«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 исследования

Диссертационная работа Кавиладзе Мариами Георгиевны посвящена решению актуальной проблемы современной гинекологии — оптимизации эпигенетической реабилитации и прогнозированию рецидивов миомы матки у женщин репродуктивного возраста. Миома матки является наиболее часто встречающейся доброкачественной опухолью малого таза, пик заболеваемости которой приходится на возраст 30–40 лет. Заболевание может манифестировать обильными менструальными кровотечениями,

приводящими к анемии, болевым синдромом и дисфункцией смежных органов, что существенно снижает качество жизни и репродуктивный потенциал пациенток. Несмотря на доброкачественный характер, в структуре гистерэктомий в Российской Федерации миома матки составляет до 45% случаев, при этом почти 75% оперативных вмешательств по поводу данной патологии по-прежнему приходится на радикальное удаление органа. Высокая частота гистерэктомий у женщин фертильного возраста и отсутствие четких прогностических критериев рецидивирования подчеркивают необходимость разработки новых подходов к органосохраняющему лечению и персонализированной оценке рисков.

Традиционный взгляд на патогенез миомы матки, сфокусированный исключительно на гормональной зависимости (эстроген- и прогестерон-опосредованной стимуляции), на сегодняшний день не в полной мере объясняет вариабельность клинического течения и высокую частоту рецидивов, что указывает на вовлеченность иных, неклассических молекулярно-биологических систем. В последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение не-нейрональной холинергической системы — в частности, роли никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) и длинных некодирующих РНК (MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR) в периферических тканях. Установлено, что nAChR экспрессируются не только в нервной системе, но и в гладкомышечных клетках миометрия, где их пентамерные комплексы способны модулировать внутриклеточные сигнальные каскады, регулирующие пролиферацию, апоптоз и ангиогенез. Параллельно с нарушениями ионного транспорта в развитии и прогрессии миомы участвуют эпигенетические механизмы, опосредованные микроРНК, которые выступают в роли стабильных биомаркеров, позволяющих оценить активность патологического процесса и глубину инвазии опухоли. Однако, несмотря на расширение арсенала диагностических методов, на сегодняшний день отсутствуют четкие специфические молекулярно-генетические маркеры,

позволяющие достоверно прогнозировать рецидивирование миомы матки и оценивать эффективность проводимой терапии на доклиническом этапе. Поиск таких маркеров на основе дифференциальной экспрессии субъединиц нАХР ($\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$ и $\beta 1$) и длинных некодирующих РНК является крайне своевременным, так как это открывает перспективы для ранней диагностики активных форм заболевания, объективной оценки ответа на эпигенетическую терапию и стратификации пациенток по группам риска послеоперационного рецидива, что определяет высокую актуальность представленного диссертационного исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Кавиладзе Мариами Георгиевны на тему «Эпигенетическая реабилитация пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и оценка рисков ее рецидивирования» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна диссертационной работы не вызывает сомнений. Автором впервые проведено комплексное исследование, направленное на оценку влияния эпигенетической терапии (индол-3-карбинол + эпигаллокатехин-3-галлат) на экспрессию широкого спектра субъединиц нАХР ($\alpha 2$ – $\alpha 10$, $\beta 1$ – $\beta 4$, γ , δ , ϵ) и днРНК (MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR) в ткани миомы матки у пациенток репродуктивного возраста.

В работе впервые представлены количественные уровни экспрессии клинически и прогностически значимых для миомы матки субъединиц нАХР

и длинных некодирующих РНК. Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между данными доплеровского картирования при ультразвуковом исследовании и результатами патоморфологического анализа в оценке пролиферативной активности миоматозных узлов, что повышает достоверность неинвазивной диагностики.

Автором впервые определены диагностические пороговые значения («рубежные» уровни) экспрессии днРНК (MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR) и субъединиц нАХР ($\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\alpha 9$) для дифференциальной диагностики гистотипов миомы (простая и пролиферирующая), а также для объективной оценки эффективности проведенной эпигенетической терапии. Диссертантом доказано, что эпигенетическая терапия на дооперационном этапе способствует патоморфологическому регрессу пролиферативных признаков миомы матки с переходом её в состояние, соответствующее простой форме, что прямо пропорционально изменению экспрессии $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\alpha 7$ и $\alpha 9$ субъединиц нАХР. На основании полученных данных впервые разработана математическая модель прогнозирования риска рецидивирования миомы матки, включающая такие предикторы, как степень инвазии миометрия, пролиферативный гистотип, внутриматочные вмешательства в анамнезе, артериальная гипертензия, курение, ИМТ и длительность предоперационной эпигенетической терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Принципиально важным является разработанная автором прогностическая модель вероятности рецидивирования миомы в послеоперационном периоде, являющаяся основанием для выбора дооперационной эпигенетической терапии, а также послеоперационного реабилитационного наблюдения пациенток. Доказано, что эпигенетическая терапия индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом на

дооперационном этапе оказывает влияние на патоморфологическом уровне, способствуя переходу пролиферативного гистотипа миомы в простую форму. Точность прогностической модели составила $83 \pm 0,04\%$ (AUC 0,89); чувствительность модели достигла 86%, специфичность — 85%. На фоне 6-месячного курса эпигенетической терапии по данным УЗИ зарегистрировано снижение доли пролиферирующих миом с 88,75% до 23,75%, а по данным патоморфологического исследования — с 68,33% до 18,33% ($p < 0,001$); при этом у пациенток с исходно пролиферативным типом миомы, получивших полный курс терапии, отмечено статистически значимое снижение экспрессии MALAT1 в 17 раз (с 0,17 до 0,01) и повышение экспрессии $\alpha 9$ -субъединицы nAXP в 20 раз (с 1 до 20) ($p < 0,001$). Это имеет существенное значение для сохранения репродуктивного потенциала и улучшения качества жизни женщин репродуктивного возраста, страдающих миомой матки.

Практическая значимость работы определяется созданием конкретных, валидированных «решающих правил» и диагностических пороговых значений на основе уровней экспрессии днРНК и субъединиц nAXP, позволяющих с высокой точностью дифференцировать простой или пролиферирующий гистотипы миомы. Так, для дифференциации гистологических типов по уровню экспрессии MALAT1 установлены пороги: значения $\leq 1,0$ характерны для простого гистотипа, а $\geq 1,6$ — для пролиферирующего; аналогичные пороги определены для LincROR ($\leq 1,5$ — простая, $> 1,5$ — пролиферирующая), NOTAIR ($\leq 1,1$ и $\geq 1,6$) и CASC2 ($\leq 1,5$ и $> 2,2$). Данная дифференцировка позволяет врачу определить гистотип опухоли и выбрать оптимальную тактику ведения пациентки, включая решение о необходимости и длительности эпигенетической терапии, а также прогнозировать риск рецидива. Для оценки эффективности эпигенетической терапии предложены «решающие правила» на основе динамики экспрессии $\alpha 4$ -субъединицы nAXP (уровень ≥ 4 — признак эффективного лечения), $\alpha 7$ -субъединицы (≥ 10 — эффективно, $< 2,5$ — неэффективно) и $\alpha 9$ -субъединицы (≥ 20 — эффективно,

$\leq 1,0$ — неэффективно), при этом выделенные «серые зоны» позволяют клиницисту интерпретировать пограничные случаи. Разработанная и валидированная математическая модель прогнозирования рецидива на основе комплексного анализа клинико-anamнестических и молекулярно-генетических параметров позволяет персонализировать тактику ведения пациенток на этапе реабилитации. Прогностическая точность модели обеспечивается включением в неё наиболее значимых факторов риска, что позволяет стратифицировать пациенток на группы риска, индивидуализировать объём и кратность послеоперационного мониторинга. Положительный эффект исследования подтверждается снижением доли пролиферирующих миом с 68,33% до 18,33% на фоне 6-месячной эпигенетической терапии ($p < 0,001$), сохранением матки у 100% пациенток и отсутствием рецидивов в группе низкого риска (0%, $n=67$), что в совокупности демонстрирует улучшение отдаленных результатов лечения. Совокупное применение разработанных диагностических алгоритмов и прогностической модели позволяет перевести ведение пациенток с миомой матки на качественно новый, персонализированный и прогностически обоснованный уровень.

Основные научные положения, выводы и результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология». Результаты также внедрены в лечебный процесс гинекологических отделений ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России и АНО ЦКБ свт. Алексия МП.

Личный вклад автора

Личный вклад автора является определяющим на всех этапах проведенного исследования. Автором самостоятельно сформулированы цели и задачи диссертационной работы, разработан дизайн исследования на основе данных отечественной и зарубежной литературы.

Лично автором проводилось заполнение разработанных для данного исследования регистрационных карт учёта анамнестических данных, отбор архивных наблюдений для проведения клинико-анамнестического этапа исследования, оценка суммарных результатов и определение выводов работы. В полном объёме произведён отбор пациенток для проспективного этапа исследования, хирургическое вмешательство, интраоперационный забор биоматериала, его фиксация и доставка в лабораторию для постановки полимеразной цепной реакции для поиска специфических субъединиц нАХР и длинных некодирующих РНК и определение изменения их экспрессии во всех исследуемых группах. Автором самостоятельно проведён библиографический поиск и анализ литературных источников по теме исследования, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации по эпигенетической реабилитации пациенток с миомой матки и оценке рисков ее рецидивирования рекомендуется внедрять в практическую деятельность врачей гинекологических отделений медицинских учреждений. Разработанные решающие правила на основе экспрессии днРНК и субъединиц нАХР могут использоваться для дифференциальной диагностики гистотипов миомы, оценки эффективности терапии и прогнозирования рецидивов.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в учебной и научной деятельности

образовательных учреждений при подготовке врачей акушеров-гинекологов в рамках непрерывного медицинского образования, на циклах повышения квалификации, а также при разработке методических рекомендаций для практикующих врачей.

Характеристика публикаций автора по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 научных статей, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 5 – иные публикации по теме диссертационного исследования.

Оценка содержания диссертации и её завершенности

Текст диссертации изложен на 174 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения с выводами, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. Список литературы содержит 240 источников, из них 20 отечественных и 220 зарубежных. Работа иллюстрирована 71 таблицей и 24 рисунками, которые наглядно отражают полученные результаты и обеспечивают высокую степень визуализации данных.

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Научные выводы и практические результаты полностью соотносятся с областью исследования специальности, пунктам 4 и 5 паспорта специальности «Акушерство и гинекология».

Сформулированные автором выводы и научные положения логично вытекают из текста рукописи, четко аргументированы, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации опираются на полученные в ходе исследования данные. Автореферат диссертации полностью соответствует тексту работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении работы

Диссертационная работа оформлена в полном соответствии с требованиями ГОСТ. Автором подробно и четко описаны все методики, использованные при научном исследовании. Грамотно оформленный иллюстративный материал отражает полученные данные исследования.

Диссертационная работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Принципиальных замечаний по диссертации нет.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Кавиладзе Мариами Георгиевны на тему: «Эпигенетическая реабилитация пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и оценка рисков ее рецидивирования» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи — определение новых эпигенетических и молекулярно-генетических маркеров для оценки эффективности реабилитации и прогнозирования рецидивов миомы матки, имеющей существенное значение для акушерства и гинекологии, что 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 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Кавиладзе Мариами Георгиевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.4.

Акушерство и гинекология.

Диссертационная работа Кавиладзе Мариами Георгиевны «Эпигенетическая реабилитация пациенток репродуктивного возраста с миомой матки и оценка рисков ее рецидивирования» и настоящий отзыв обсуждены и одобрены на заседании кафедры акушерства и гинекологии ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии им. акад. В. И. Краснопольского». Протокол № 8.2.3/26 от 15.07.2026 г.

Рецензент::

Ведущий научный сотрудник
отделения оперативной гинекологии
с онкогинекологией и дневным стационаром
ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В. И. Краснопольского,
доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология)  Федоров Антон Андреевич

Подпись Федорова А. А. «заверяю»

Ученый секретарь

ГБУЗ МОНИИАГ

им. акад. В. И. Краснопольского

доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология)  Никольская Ирина Георгиевна

15.07.2026 г.

