

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 Фарах Тарлан кызы «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования

В структуре гинекологической заболеваемости эндометриоз замыкает печальную тройку «лидеров», уступая место воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ) и миоме матки (Maggiore U. L. R. et al.,2024; Оразов М.Р.,2022;).

При этом распространённость заболевания растёт. Ещё совсем недавно в мире насчитывали 176 млн пациенток с эндометриозом, а сегодня, по данным ВОЗ, число «жертв» этой болезни превышает четверть миллиарда (Ruffo G, et al.,2014; Kigloo H. N. et al.,2024; Vercellini P. et al.,2024). Однако мировое медицинское сообщество полагает, что даже эта цифра занижена: несмотря на улучшение диагностических возможностей, трудности выявления эндометриоза всё ещё сохраняются (Shim J. Y. et al, 2024). А вместе с ними — все риски, связанные с запоздавшей верификацией и несвоевременным началом терапии (Оразов М.Р., Радзинский В.Е.,2023).

Именно поэтому тема данной диссертационной работы представляется архиважной нашей в сфере, поскольку эндометриоз — болевая точка не только для медицинского сообщества, но и для социума (Оразов М.Р.,2022).

Это заболевание часто вызывает хроническую тазовую боль (ХТБ), дисменорею, бесплодие — важные для прогрессирования эндометриоза и может негативно влиять на качество жизни (Ling X. Et al, 2024). Стратифицируют три ключевых фенотипа эндометриоидных поражений: перитонеальный, овариальный и глубокий эндометриоз.

Этиология и патогенез эндометриоза, в том числе и рецидивирующего его течения, в последние годы продолжают привлекать внимание клиницистов и исследователей (Оразов М.Р.,2021, Читанава Ю.С, 2021).

Эндометриоз до сих пор остается феноменом, который, как «Мона Лиза», обладает способностью скрывать свое истинное лицо, и нет ничего удивительного в том, что исследователи продолжают высказывать по поводу этого заболевания различные точки зрения (Оразов М.Р., Радзинский В.Е.,2022).

Рецидив болезни — одна из ключевых нерешенных проблем в лечении наружного генитального эндометриоза (НГЭ). Мета-анализ, основанный на результатах 23-х рандомизированных клинических испытаний, определил частоту рецидивов НГЭ: 21,5% в течение 2-х и 40–50% - в течение 5 лет после операции.

Причины рецидива эндометриоза остаются до конца не изученными. Возможны два сценария патогенеза рецидивов: рост остаточных поражений после недостаточной циторедукции эндометриоидных очагов или формирование очагов *de novo* (Оразов М.Р., Радзинский В.Е.,2022). Для обеспечения устойчивого эффекта от операции необходимы эффективные методы профилактики послеоперационных рецидивов, поскольку их частота после эксцизионного лечения эндометриоза высока и достигает 50-60%. Именно поэтому следует признать, что проблема рецидивирующего эндометриоза не просто актуальна, но также загадочна, как и сам эндометриоз (Оразов М.Р., Радзинский В.Е.,202).

Справедливости ради следует отметить, что эндометриоз как воспалительный процесс, сопровождающийся закономерными изменениями функции иммунных клеток как в перитонеальной среде, так и в системном кровотоке. Зарубежные исследователи подтверждает эту концепцию, демонстрируя, что перитонеальная жидкость женщин с эндометриозом содержит повышенное количество активированных макрофагов, которые выделяют различные местные биологически активные вещества, такие как факторы роста и цитокины (Ling X. et al., 2024). Кроме того, во многих исследованиях сообщалось о повышенном уровне многих цитокинов в перитонеальной жидкости женщин с эндометриозом, что позволяет предположить, что эти цитокины могут быть важны для прогрессирования эндометриоза и ассоциированных с ним симптомов (Dutta S., Banu S. K., Arosh J. A., 2023; Rahmioglu N. et al., 2023; Adler H. et al.,2024). Имеются данные о том, что в сыворотке крови пациенток с эндометриозом уровень различных цитокинов также повышен, что вызвано прогрессирующим воспалением, сопровождающим данное заболевание (Zhou L. et al.,2024; Оразов М.Р., Радзинский В.Е.,2023). Следует признать, что провоспалительные цитокины могут использоваться для оценки выраженности воспалительного процесса и оценки эффективности проводимой терапии. Имеются ограниченные и противоречивые сведения относительно экспрессии гликоделина А при рецидивирующем НГЭ. Установлено, что гликоделин А представляет собой разновидность

гликопротеина, экспрессируемый в секреторном эндометрии и подавляющий миграцию и инвазию клеток эндометрия.

В последние годы является актуальным использование спектроскопии в диагностике различных заболеваний органов репродукции. Следует отметить, несмотря на высокую специфичность и чувствительность в диагностике патологических процессов органов репродукции, данные об информативности его в верификации НГЭ и его рецидивов отсутствуют.

Следует отметить, что практически отсутствуют научные данные о значении перитонеальных факторов роста и различных биологически активных молекул в ранней верификации и прогнозировании рецидивирующих форм НГЭ.

В связи с этим диссертационное исследование Алиевой Фарах Тарлан кызы, посвященное повышению результативности диагностики и прогнозированию рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза», 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 Фарах Тарлан кызы, вытекает из грамотно выстроенного дизайна исследования, позволяющего комплексно проанализировать проблему, и аргументированного объема выборки материала в группах наблюдения.

Диссертационная работа выполнена на достаточном количестве клинического материала. Было обследовано 119 пациенток, из них 59 больных с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом, 40 женщин с впервые выявленным НГЭ (1-ая группа сравнения), а также 20 пациенток с отсутствием эндометриоза (2-ая группа - контроль).

Исследование включало применение общеклинических, лабораторных, функциональных, эндоскопических, молекулярно-биологических, гистологических и иммуногистохимических исследований.

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.

Впервые был использован метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости.

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

В результате проведенного исследования было установлено, что комплексное обследование пациенток с НГЭ позволяет улучшить качество диагностики, уточнить степень патологического процесса, установить критерии прогнозирования рецидивирующего течения НГЭ.

Автором установлено, что высокий уровень экспрессии гена трансформирующий фактор роста бета-1 (ТФР-β1) в интактной тазовой брюшине является одним из прогностических критериев риска развития рецидивирующего НГЭ. В ходе исследования автором выявлено повышенная экспрессия гена ТФР-β1 в тканях эндометриодного инфильтрата при рецидивирующем НГЭ.

Результатами настоящего исследования показано, что экспрессия гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α) в тканях эндометриодного инфильтрата при рецидивирующем течении болезни достоверно ниже, в сравнении с впервые выявленным НГЭ, что отражает хронический характер течения эндометриодного процесса.

Вместе с тем, впервые в ходе настоящего исследования было установлено, что в тканях интактной тазовой брюшины независимо от формы эндометриоза экспрессия гена ФНО-α значимо выше, в сравнении с биоптатами пациенток без эндометриоза.

В результате проведенного исследования Ф.Т. Алиевой установлено, что при рецидивирующем НГЭ в эпителии эндометриодных кист яичника отмечается значимое повышение экспрессии эстрогеновых (ER-α) и прогестероновых (PR-A) рецепторов, в сравнении с аналогичными биоптатами, полученных у пациенток с впервые выявленным НГЭ. Автор полагает, что данные маркеры являются критерием для риска развития рецидивирующего течения НГЭ. Интересно, в настоящем исследовании выявлено, что в интактной тазовой брюшине у пациенток с рецидивирующим течением НГЭ регистрируются ряд морфологических изменений, ассоциированных с воспалением, лимфоидноклеточной инфильтрацией, включая фиброз и выраженную гиперплазию мезотелия.

Впервые автором установлена высокая диагностическая информативность и ценность поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР) перитонеальной жидкости в верификации эндометриоза, в том числе и его рецидивирующего течения.

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

Достоверность результатов, приведенных в работе, не вызывает сомнений. В работе использован широкий спектр современных методов исследования, применены актуальные статистические методы математической обработки материала и новейшие прикладные пакеты статистических программ. Полученные выводы приобретают высокую достоверность благодаря использованию нескольких независимых методов анализа, статистической обработке данных, а также использованию достаточного и адекватного количества пациенток, включенных в исследование, что обосновывает доказательство научных положений диссертации.

Научная новизна работы очевидна и заключается в глубоком изучении патогенетических и молекулярно-генетических механизмов развития рецидивирующего течения НГЭ. Автором сформулирована концепция патогенеза НГЭ в контексте взаимосвязи молекулярно-генетическими детерминантами его рецидивирующего течения.

В результате проведенного исследования установлено, что при рецидивирующем НГЭ отмечается повышение экспрессии гена ТФР- β 1 в интактной тазовой брюшине и дефектная экспрессия гена ФНО- α в тканях эндометриоидного инфильтрата, в сравнении с впервые выявленным НГЭ. На основании проведенного исследования установлены высокие показатели биомаркеров ТФР- β 1 в перитонеальной жидкости, в эндометриоидном инфильтрате и ФНО- α в интактной тазовой брюшине как при рецидивирующем, так и впервые выявленном НГЭ.

Автором установлено, что увеличение экспрессии стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника увеличивает вероятность рецидива и прогрессирование эндометриоза.

Впервые автором определена диагностическая информативность и ценность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния (ПУРР) перитонеальной жидкости в диагностике НГЭ.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Целесообразно рекомендовать внедрение результатов научно-исследовательской работы Алиевой Фарах Тарлан кызы в лечебную практику женских консультаций и гинекологических стационаров. Проведенное исследование позволило дополнить и систематизировать знания о патогенезе и молекулярно-генетических предикторах развития рецидива НГЭ.

Автором установлено, что определение ТФР- β 1 в интактной тазовой брюшине позволяет оценить риск развития НГЭ. Установлено, что определение степени выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриодной кисты, методом иммуногистохимического исследования, позволяет определить вероятность развития рецидива НГЭ. Соискатель впервые определила высокую информативность, диагностическую значимость поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния в перитонеальной жидкости в диагностике и в прогнозировании рецидивирующего течения НГЭ.

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс диагностических методов. На основании проведенных исследований разработан целостный алгоритм действий, который хорошо аргументирован с точки зрения доказательной медицины и эффективен в использовании для улучшения диагностики и прогнозирования рецидивирующего течения НГЭ.

Таким образом, диссертационная работа Алиевой Фарах Тарлан кызы имеет не только важное научное, но и практическое значение, направленное на решение практических задач в современной гинекологии.

Исследовательские результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику гинекологического отделения с 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).

Материалы диссертации включены в научно-образовательный процесс на кафедре акушерства и гинекологии №1 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 направлению «Акушерство и гинекология».

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология – наука 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.

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 13 научных работах, из них: в рецензируемом издании Перечня Сеченовского Университета/ Перечня ВАК при Минобрнауки России - 1 статья; в журналах, включенных в международную базу Scopus - 3 статьи, 1 из которых – клиническое наблюдение; иные публикации по результатам исследования - 3; в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций - 6.

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 18 таблиц, 17 рисунков. Общий объем диссертации представлен на 142 страницах компьютерного текста. Список литературы включает в себя 244 источника, из них 63 отечественных и 181 зарубежных.

Во введении автор в логической последовательности обосновывает актуальность, 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.

Следует отметить, что цель соответствует названию работы. Задачи раскрывают основные этапы исследования. Положения, выносимые на защиту, четко научно аргументированы.

Первая глава посвящена обзору литературы, в котором содержится клинко-диагностические особенности, факторы риска, современные методы диагностики и

коррекции рецидивирующего и впервые выявленного наружного генитального эндометриоза. Представлены научные данные о диагностической значимости онкомаркеров. Приведены результаты научных исследований об информативности прогностической и диагностической значимости биомаркеров, об особенностях гистологического и иммуногистохимического исследований. Изложены результаты применения Рамановской спектроскопии в диагностике патологий органов репродуктивной системы. Данная глава легко читается, представленные данные определяют и обосновывают актуальность данной диссертационной работы.

Во второй главе дана клиническая характеристика пациенток, представлены особенности менструальной и репродуктивной функций, перенесенные и сопутствующие соматические заболевания, объем перенесенных в анамнезе хирургических вмешательств, включенных в исследование. В главе представлены критерии включения и исключения в группы исследования. В данной главе представлены методы обследования больных, включая определение биомаркеров в сыворотке крови, молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические исследования. Подробно описаны результаты метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости. Изложены методы статистической обработки полученных данных. Глава содержательна и достаточна по объему.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований. Глава содержит 8 пунктов. В данной главе представлены результаты изучения клинических проявлений, факторы риска развития рецидивов НГЭ, описаны особенности эхографических признаков, локализации эндометриоидных поражений по данным лапароскопии. В этой главе представлены результаты определения онкомаркеров и С-реактивного белка в сыворотке крови, ТФР- β 1 и ГдА в перитонеальной жидкости, а также ТФР- β 1 и ФНО- α в тканях эндометриоидных инфильтратов, биоптатах интактной тазовой брюшины. Представлены результаты гистологического исследования, иссеченного эндометриоидного инфильтрата, капсул эндометриоидных кист яичника и биоптатов интактной тазовой брюшины при рецидивирующем НГЭ. Данный раздел иллюстрирован рисунками. В главе результаты собственных исследований представлены результаты иммуногистохимического исследования при рецидивирующем НГЭ.

В четвертой главе результаты сопоставлялись с данными зарубежных и отечественных исследователей. По сути, глава посвящена анализу и осмыслению полученных результатов исследования, которые были сформулированы в выводах и практических рекомендациях, соответствуют цели и задачам исследования.

Диссертационная работа отличается внутренним единством, дает полноту картины личного вклада автора. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, сформулированные выводы и практические рекомендации обоснованы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертационной работы Алиевой Фарах 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 по своей структуре отвечает всем требованиям, содержит все необходимые разделы и соответствует критерию внутреннего единства, что подтверждается наличием четкой последовательности плана исследования, обоснованностью поставленных цели, задач и выводов основным положениям, выносимым на защиту.

Принципиальных замечаний в отношении содержания и оформления представленной диссертационной работы нет.

В плане дискуссии считаю необходимым задать следующие вопросы:

1. Какую патогенетическую роль, по Вашему мнению, играет ген фактора некроза опухоли альфа, в реализации рецидивирующего течения наружного генитального эндометриоза?
2. Какова была Ваша дальнейшая тактика при рецидивирующем течении НГЭ у женщин фертильного возраста, не реализовавших репродуктивную функцию?

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

Заключение

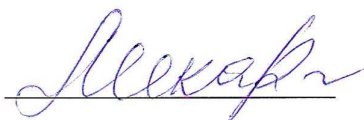
Таким образом, диссертационная работа Алиевой Фарах Тарлан кызы «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершённой научно-квалификационной 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

определить возможности прогнозирования и диагностики рецидивирующего наружного генитального эндометриоза и определить роль перитонеальных факторов в возникновении рецидивов.

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 Фарах 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 фармакологических 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-Маклая, дом 8, телефон: 8 (499) 936-87-87
e-mail: information@rudn.ru, Web-сайт: <http://rudn.ru>