

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО

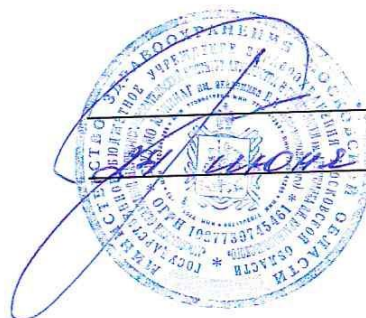
«Московский областной

НИИ акушерства и гинекологии

им. акад. В. И. Краснопольского»,

д.м.н., профессор РАН, профессор

Шмаков Р. Г.



ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертационной работы Гвазава Екатерины Николаевны на тему:

«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 исследования

Диссертационная работа Гвазава Екатерины Николаевны посвящена определению новых эпигенетических маркеров гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста. В настоящее время известно, что риск развития рака эндометрия при гиперплазии эндометрия без атипии достигает 5% и до 30-50% при атипии. Рак эндометрия занимает первое место по распространенности среди онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, при этом до 20-25% это пациентки репродуктивного возраста. Часто гиперплазия эндометрия сосуществует с высокодифференцированной эндометриоидной карциномой, в результате чего ранняя диагностика онкопроцесса может быть затруднена, что требует поиска

новых предиктивных маркеров для ранней диагностики и дифференциального анализа тканевых изменений.

Традиционный взгляд на патогенез гиперплазии эндометрия, сфокусированный исключительно на гормональном дисбалансе (абсолютной или относительной гиперэстрогении), на сегодняшний день признан недостаточным. Эффективность стандартной гормональной терапии колеблется, а частота рецидивов остается высокой, что указывает на вовлеченность иных, неклассических молекулярно-биологических систем в процессы клеточной пролиферации, дифференцировки и апоптоза в эндометрии.

В последние годы особое внимание исследователей привлекает изучение невегетативных функций холинергической системы, в частности — роли никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР) в периферических тканях. Установлено, что нАХР представлены не только в нервной системе, но и экспрессируются эпителиальными и стромальными клетками репродуктивных органов. Лиганд-управляемые ионные каналы этих рецепторов (включая ключевые субъединицы, такие как $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$) способны модулировать внутриклеточные сигнальные каскады, регулирующие клеточный цикл, ангиогенез и выраженность локального воспаления.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Гвазава Екатерины Николаевны на тему «Клинико-диагностическое значение экспрессии мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при гиперплазии эндометрия» 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 комплексно обоснована патогенетическая роль не-нейрональной холинергической системы и факторов эпигенетической регуляции в механизмах инициации и прогрессирования гиперпластических процессов эндометрия. В ходе исследования была детально раскрыта молекулярная архитектура изменений экспрессии субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) и длинных некодирующих РНК (lncRNA) MALAT1 и ROR-1, ассоциированная с риском неопластической трансформации эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Научная новизна работы заключается в дифференцированном подходе к оценке субъединичного профиля nAChR в зависимости от степени тяжести и злокачественности процесса. Диссертантом впервые установлено, что развитие атипической гиперплазии эндометрия сопровождается селективным повышением экспрессии генов $\alpha 4$, $\beta 1$ и $\beta 2$ -nAChR на фоне сопряженного угнетения транскрипционной активности генов $\alpha 3$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ и $\alpha 7$ -nAChR по сравнению с показателями нормального эндометрия. Принципиально иная картина верифицирована при манифестации рака эндометрия, для которого патогномонична выраженная гиперэкспрессия генов $\alpha 1$, $\alpha 3$ и $\alpha 6$ -nAChR, достоверно превышающая уровни как при нормальном, так и гиперплазированном эндометрии.

Важным элементом работы является выявление специфических эпигенетических паттернов длинных некодирующих РНК. Соискателем впервые продемонстрировано, что у пациенток репродуктивного периода предиктором предраковых изменений (атипической гиперплазии) выступает ап-регуляция lncROR-1, в то время как ключевым молекулярным триггером малигнизации является гиперэкспрессия ncRNA-MALAT1. На основании этих данных автором научно обоснована и предложена к внедрению оригинальная панель диагностических маркеров, обеспечивающая высокоточную

дифференциальную диагностику между доброкачественными, предраковыми и злокачественными поражениями эндометрия.

Практическую ценность диссертационного исследования усиливает тот факт, что в нем впервые определены и математически доказаны прямые корреляционные взаимосвязи между уровнями экспрессии nAHP, lncRNA-MALAT1 и ROR-1 и базовыми клинико-анамнестическими факторами риска, включая возраст пациенток, индекс массы тела, коморбидный статус, паритет беременностей, а также интенсивность табакокурения. Полученные результаты открывают новые перспективы для объективного молекулярного скрининга, раннего выявления признаков малигнизации и персонализации терапевтических подходов в гинекологической практике.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В своей диссертационной работе Гвазава Е. Н. представила значимые результаты и практические рекомендации для дифференциальной диагностики гиперпластических процессов эндометрия на основании определения экспрессии мРНК nAHP. Полученные результаты исследования расширили понимание молекулярно-генетических механизмов патогенеза гиперпластических и неопластических процессов матки.

Представленный анализ результатов впервые связывает холинергическую систему и факторы эпигенетической регуляции с процессами трансформации эндометрия. Автором впервые комплексно обоснована роль не-нейрональной холинергической системы в инициации и прогрессировании патологии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Научным приоритетом исследования является детальное описание специфической динамики экспрессии субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAHP) в зависимости от тяжести поражения. Диссертантом доказано, что для предрака (эндометриальной интраэпителиальной неоплазии) характерна экспрессия генов $\alpha 4$, $\beta 1$ и $\beta 2$ nAHP, тогда как злокачественная трансформация (рак эндометрия)

патогномонично ассоциирована с выраженной гиперэкспрессией $\alpha 1$, $\alpha 3$ и $\alpha 6$ nAXP. Важное фундаментальное значение имеют полученные данные о селективной роли длинных некодирующих РНК: доказано, что гиперэкспрессия lncROR-1 выступает ранним молекулярным триггером атипии, в то время как экспрессионный взрыв lncRNA-MALAT1 служит маркером манифестации рака.

Результатом проведенного исследования является создание высокоточного алгоритма объективной молекулярной диагностики патологии эндометрия, позволяющего своевременно дифференцировать предраковые и онкологические процессы у пациенток репродуктивного периода. Разработанная автором панель молекулярно-генетических маркеров ($\alpha 4$ и $\alpha 3$ -nAXP, lncRNA-MALAT1, lncROR-1) позволяет существенно повысить точность дифференциальной диагностики в сложных и сомнительных случаях гистологического исследования. Четко регламентированные диагностические критерии (сочетание супрессии lncROR-1 с критическим ростом уровней $\alpha 3$ -nAChR и lncRNA-MALAT1) дают возможность верифицировать скрытые очаги малигнизации на этапе, когда морфологические изменения еще не очевидны.

Основные научные положения, выводы и результаты диссертационной работы Гвазава Е. Н. внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии Института клинической медицины им. Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также в лечебный процесс гинекологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Клиническая больница № 85 Федерального медико-биологического агентства России».

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.

Автор лично осуществлял клинико-инструментальный скрининг профильных пациенток и выполнял оперативные вмешательства. Автором самостоятельно выполнен сбор, систематизация и анализ данных клинико-лабораторных и инструментальных методов обследования. Диссертант провел полноценную статистическую обработку полученных результатов, подготовил основные научные публикации, а также лично написал все разделы и главы диссертационной работы.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертации

Основные результаты диссертационной работы, выводы и практические рекомендации диагностики и лечению пациенток с гиперплазией эндометрия репродуктивного возраста рекомендуется внедрять в практическую деятельность врачей гинекологических отделений медицинских учреждений.

Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в учебной и научной деятельности образовательных учреждений при подготовке врачей акушер-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 3 научные статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных перечнем ВАК при Минобрнауки РФ и входящих в наукометрическую базу данных SCOPUS.

Оценка содержания диссертации и её завершенности

Текст диссертации изложен на 127 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Список литературы содержит 241 источников литературы, из них 23 отечественных и 218 зарубежных. Работа

иллюстрирована 19 таблицами и 21 рисунком.

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 Гвазава Екатерины Николаевны на тему: «Клинико-диагностическое значение экспрессии мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при гиперплазии эндометрия» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи определению новых эпигенетических маркеров при гиперплазии эндометрия, 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 Гвазава Екатерина Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности – 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Диссертационная работа Гвазава Екатерины Николаевны «Клинико-диагностическое значение экспрессии мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при гиперплазии эндометрия» 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 № 5.3.3/ от 24.06.2026 26.

Отзыв составлен:

Зам. директора ГБУЗ МО МОНИИАГ

им. акад. В. И. Краснопольского по научной работе,

доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология),

профессор, профессор РАН

Подпись Зароченцевой Н. В. «заверяю»

Ученый секретарь

ГБУЗ МОНИИАГ

им. акад. В. И. Краснопольского

доктор медицинских наук

(3.1.4. Акушерство и гинекология)

Никольская Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. академика В.И. Краснопольского» ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского»

Адрес организации: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а

Тел.: +7 (495) 623-10-54, e-mail: guzmoniag@gmail.com

24.06.2026 2.