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 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

Миома матки остается одной из наиболее актуальных и социально значимых проблем современной гинекологии. Занимая лидирующие позиции в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста, данная патология является не только причиной нарушения менструальной и репродуктивной функций, но и существенно снижает качество жизни пациенток. Несмотря на доброкачественную природу, миома матки характеризуется широким спектром клинических проявлений — от бессимптомного течения до тяжелых маточных кровотечений, анемизации, болевого синдрома и сдавления смежных органов, что обусловливает высокую медицинскую и социальную значимость проблемы.

Традиционные подходы к лечению миомы матки, включающие хирургические вмешательства, не всегда позволяют достичь стойкого клинического эффекта, особенно у пациенток, заинтересованных в сохранении репродуктивной функции. Частота рецидивирования заболевания после органосохраняющих операций остается высокой, что диктует необходимость поиска новых патогенетически обоснованных методов лечения и профилактики рецидивов.

В последние годы в центре внимания исследователей находятся эпигенетические механизмы, участвующие в регуляции клеточного гомеостаза и патогенезе опухолевых процессов. Длинные некодирующие РНК (днРНК), такие как *MALAT1*, *LincROR*, *CASC2* и *HOTAIR*, а также ненейрональная холинергическая система, реализующая свои эффекты через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАХР), рассматриваются как ключевые регуляторы пролиферации, апоптоза и фиброгенеза. Дисбаланс в экспрессии этих молекул создает благоприятный фон для прогрессирования заболевания.

Определённый интерес представляет возможность коррекции эпигенетических нарушений с использованием природных соединений — индол-3-карбинола и эпигаллокатехин-3-галлата, обладающих антипролиферативными и антиоксидантными свойствами. Однако до настоящего времени остаются не изученными молекулярные механизмы их действия, а также клинико-диагностическое значение оценки экспрессии днРНК и субъединиц нАХР для прогнозирования эффективности терапии и риска рецидивирования миомы матки. Именно это определяет высокую актуальность и своевременность диссертационного исследования Кавиладзе М.Г.

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

Диссертационная работа Кавиладзе М.Г. выполнена на высоком методологическом уровне, дизайн исследования является современным и адекватным поставленным задачам. Работа представляет собой проспективное когортное лонгитюдное исследование, проведенное на клинической базе 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. Четко сформулированные критерии включения и исключения позволили сформировать репрезентативные группы сравнения, сопоставимые по основным клинико-анамнестическим характеристикам.

Автором детально проработаны все этапы исследования — от клинико-анамнестического обследования и ультразвуковой диагностики с допплеровским картированием до морфологической верификации гистотипов миомы и молекулярно-генетического анализа экспрессии генов субъединиц нАХР (α2–α10, β1–β4, γ, ε) и днРНК (*MALAT1*, *LincROR*, *CASC2*, *HOTAIR*) методом ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных проведена корректно, с использованием современных методов параметрического и непараметрического анализа, включая построение линейных регрессионных моделей и ROC-анализ, что подтверждает высокую достоверность полученных результатов.

Все сформулированные автором выводы логически вытекают из поставленных задач, основаны на фактическом материале и статистически обоснованы. На основе полученных данных разработаны практические рекомендации, направленные на оптимизацию диагностики, лечения и реабилитации пациенток с миомой матки. Таким образом, степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений.

Достоверность и новизна исследования, полученных данных

Достоверность результатов диссертационной работы Кавиладзе М.Г. обеспечивается репрезентативным объёмом клинического материала, включающим 180 пациенток репродуктивного возраста, строгим соблюдением критериев включения и исключения, а также использованием современных высокоинформативных методов инструментальной, морфологической и молекулярно-генетической диагностики. Проспективный

дизайн исследования, лонгитюдный характер наблюдения и применение корректных методов статистической обработки данных, включая ROC-анализ, многофакторный регрессионный анализ и расчёт относительных уровней экспрессии генов методом $2^{-}\Delta\Delta CT$, позволили получить объективные и воспроизводимые результаты, не вызывающие сомнений в их достоверности.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые проведено комплексное молекулярно-генетическое исследование, направленное на оценку экспрессии широкого спектра субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (нАХР) и длинных некодирующих РНК (днРНК) в ткани миомы матки у пациенток репродуктивного возраста, получавших предоперационную эпигенетическую терапию индол-3-карбинолом и эпигаллокатехин-3-галлатом. Автором впервые установлены специфические молекулярно-эпигенетические профили, ассоциированные с различными гистологическими типами миомы матки, что позволило выявить новые дифференциально-диагностические и прогностические маркеры рецидивирования заболевания.

В работе впервые представлены количественные уровни экспрессии клинически значимых субъединиц нАХР, в том числе α4, α6, α7, α9, а также длинных некодирующих РНК MALAT1, LincROR, CASC2 и HOTAIR, и показана их прямая корреляционная взаимосвязь с данными допплеровского картирования и патоморфологического исследования, что повышает достоверность неинвазивной диагностики пролиферативной активности миоматозных узлов. Кроме этого, впервые разработаны «решающие правила» и определены пороговые значения экспрессии указанных молекул, позволяющие объективно оценивать эффективность проведённой эпигенетической терапии и стратифицировать индивидуальный риск послеоперационного рецидива, что открывает новые перспективы для персонализированного ведения пациенток репродуктивного возраста.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в диссертационной работе результаты имеют высокую научно-практическую значимость. С теоретической точки зрения, работа значительно расширяет современные представления о патогенезе миомы матки, внося существенный вклад в понимание роли эпигенетических нарушений и холинергической сигнализации в развитии и прогрессировании заболевания.

С практической точки зрения, разработанные автором дифференциально-диагностические критерии открывают новые возможности для персонализированного ведения пациенток с миомой матки. Внедрение в клиническую практику оценки экспрессии прогностически значимых днРНК (MALAT1, LincROR, CASC2, HOTAIR) и субъединиц нАХР (α4, α6, α7, α9) позволяет с большой долей вероятности прогнозировать гистологический тип миомы на дооперационном этапе, осуществлять мониторинг эффективности эпигенетической терапии, прогнозировать риск послеоперационного рецидива и стратифицировать пациенток по группам риска, а также индивидуализировать длительность и тактику послеоперационного ведения, что в совокупности переводит лечебно-диагностический процесс на качественно новый, персонализированный уровень.

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 № 467 от 24.06.2024г.).

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 462 от 24.06.2024г.).

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, состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 240 источников отечественной и зарубежной литературы.

Работа иллюстрирована 71 таблицами и 24 рисунками, наглядно демонстрирующими результаты исследования.

Во введении автором обоснована актуальность темы, четко сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также основные положения, выносимые на защиту.

Глава 1 «Обзор литературы» представляет собой широкий анализ современных научных данных по проблеме миомы матки и занимает половину всего текста диссертации. Автор детально рассматривает современные представления об эпидемиологии и патогенезе, клинической картине и подходах к лечению заболевания. Особое внимание уделено роли эпигенетических механизмов и ненейрональной холинергической системы в регуляции клеточного гомеостаза. Глава написана литературным языком, но содержит повторные абзацы (стр.23), ряд спорных заключений и стилистических неточностей (например, на стр.19 Chlamydia spp. отнесены к вирусам), хотя в итоге логически завершается четким обоснованием цели и задач собственного исследования.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит подробное описание дизайна исследования, клинической характеристики групп пациенток, критериев включения и исключения. Автором детально изложены все этапы проведения ультразвуковой диагностики, гистологического и молекулярно-генетического исследований, что позволяет оценить высокий методический уровень работы. Отдельного внимания заслуживает качественное описание процедур выделения РНК, проведения ПЦР в реальном времени и расчета относительных уровней экспрессии генов.

Глава 3 «Результаты собственных исследований» содержит развернутый анализ полученных данных. Автором последовательно представлены результаты клинико-анамнестического обследования,

ультразвуковой диагностики с допплеровским картированием, патоморфологического исследования, а также молекулярно-генетического анализа экспрессии днРНК и субъединиц нАХР. Определенный интерес представляют данные об изменении пролиферативной активности миоматозных узлов на фоне эпигенетической терапии, подтвержденные как ультразвуковыми, так и морфологическими критериями. Результаты ROC-анализа и разработанные дифференциально-диагностические пороговые значения для оценки эффективности лечения и прогнозирования риска рецидива имеют высокую практическую ценность. Данные систематизированы и иллюстрированы наглядными таблицами и рисунками.

Глава 4 «Обсуждение полученных результатов» представляет собой анализ и интерпретацию полученных в исследовании данных в контексте результатов современных отечественных и зарубежных исследований. Автор демонстрирует способность к научному анализу, аргументированно объясняет выявленные закономерности и обосновывает патогенетическую связь между изменениями молекулярного профиля ткани, клинико-морфологическими характеристиками миомы и эффективностью проведенного лечения.

В главе «Заключение» автор последовательно интерпретирует выявленные закономерности изменения экспрессии днРНК и субъединиц нАХР на фоне проведённой эпигенетической терапии, аргументированно обосновывая патогенетическую и клиническую значимость полученных данных, что позволило сформулировать обоснованные выводы и практические рекомендации, имеющие непосредственное значение для клинической практики. 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 Кавиладзе М.Г. 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 Кавиладзе М.Г. является законченным научно-квалификационным трудом, отличающимся актуальностью, научной новизной и практической значимостью. К числу несомненных достоинств работы следует отнести: продуманный дизайн исследования, комплексный подход к решению поставленных задач, использование современных молекулярно-генетических методов, достаточный объем клинического материала, высокий уровень статистической обработки, а также практическую направленность с внедрением результатов в клиническую практику и учебный процесс. Недостатки в основном касаются обзора литературы – отмечены в соответствующем разделе отзыва.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В качестве пожеланий можно отметить целесообразность продолжения

исследования в направлении изучения отдаленных результатов предложенной тактики эпигенетической реабилитации и оценки ее влияния на репродуктивные исходы у пациенток, планирующих беременность. Высказанные замечания не снижают научной и практической ценности работы.

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, законченным научно-квалификационным трудом. В работе содержится решение значимой научной задачи, имеющей важное значение для клинической медицины, а именно — совершенствование 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
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**

«15» сентября 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