

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора РАН, ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Козаченко Андрея Владимировича 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

Эндометриоз - актуальная проблема глобального здравоохранения, затрагивающая более 176 миллионов женщин по всему миру. Это доброкачественное заболевание, выявляемое у 6-10% женщин репродуктивного возраста. Несмотря на обширные исследования, посвященные этиологии, патогенезу, клинике и диагностике эндометриоза, частота рецидивов остается высокой даже после оперативного лечения.

Одной из актуальных проблем в современной гинекологии являются рецидивирующие формы наружного генитального эндометриоза, частота которых достигает 60%. Частота рецидивов может заметно увеличиваться со временем: через 1-2 года после оперативного вмешательства рецидив возникает у 15-21% пациенток, а через 5 лет – у 36-47%. Для наружного генитального эндометриоза через 5-7 лет эта частота достигает 50-55%.

Формирование эндометриоидных очагов возможно при наличии комплекса разнообразных факторов: дисбаланс местного и общего иммунитета, нарушения гормонального статуса, генетическая предрасположенность, дефекты функции клеток эндометрия, изменения в процессе ангиогенеза и воздействие экосистемы. Особую значимость в этом процессе имеют структурно-воспалительные изменения, работа иммунной системы и полиморфизм соответствующих генов.

У женщин, страдающих от эндометриоза, наблюдаются нарушения в работе различных видов иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры, Т-хелперы и В-клетки, а также в цитокинах и хемокинах, участвующих в воспалительных ответах, ангиогенезе и росте тканей. Одним из факторов,

способствующих развитию эндометриоза, является нарушение функций иммунной системы, оказывающей влияние на экспрессию различных цитокинов.

В настоящее время актуальным направлением является использование лазерной Раман люминесцентной спектроскопии для определения морфометрических и функциональных особенностей тканей. Этот метод, обладая высокой специфичностью и чувствительностью, обеспечивает возможность экспресс-диагностики патологических процессов в органах репродуктивной системы.

Следует отметить, что на сегодняшний день, недостаточно изучена значимость перитонеальных факторов, информативность современных методов диагностики при прогнозировании рецидива наружного генитального эндометриоза, что свидетельствует о целесообразности углубленного комплексного исследования состояния тазовой брюшины, перитонеальной жидкости и очагов эндометриоза у пациенток с повторным проявлением заболевания.

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

Диссертационная работа проведена на обширном клиническом материале, включающем 119 пациенток. Среди них 59 имели рецидивирующий наружный генитальный эндометриоз, 40 – впервые выявленный НГЭ (1-ая группа сравнения), а также 20 женщин без признаков эндометриоза (2-ая группа сравнения).

Исследование было проведено с использованием широкого спектра методов: общеклинические, лабораторные, функциональные, эндоскопические, молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические. Новаторским моментом стало впервые примененный метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости. Результаты были статистически обработаны программой "Statgraph" и "Sigma Stat 3.5".

Исследование выявило, что комплексное обследование пациенток с НГЭ не только повышает точность диагностики, но также позволяет уточнить степень патологического процесса, выявить критерии прогнозирования и диагностики рецидивирующего НГЭ.

Особый акцент был сделан на выявлении прогностических маркеров. Установлено, что высокий уровень экспрессии гена трансформирующего фактора роста бета-1 (ТФР-β1) в интактной тазовой брюшине представляет собой один из прогностических критериев риска развития рецидивирующего НГЭ.

Молекулярно-биологическое исследование показало повышенную экспрессию гена ТФР- $\beta 1$ в тканях эндометриоидного инфильтрата при рецидивирующем НГЭ. Экспрессия гена фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) в этих тканях, наоборот, было существенно ниже, что может отражать хронический характер течения эндометриоза. Исследователь выявил, что уровень экспрессии гена ФНО- α в тканях визуально неизменной тазовой брюшине оказывается выше при наличии любых форм эндометриоза по сравнению с пациентками, не страдающими от этого заболевания.

В ходе исследования, проведенного Ф.Т. Алиевой, установлено, что при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе (НГЭ) происходит значительное увеличение экспрессии эстрогеновых (ER- α) и прогестероновых (PR-A) рецепторов в эпителии эндометриоидных кист яичника, по сравнению с случаями впервые выявленного НГЭ. Автор считает, что эти маркеры представляют собой важный диагностический критерий для оценки риска развития рецидива.

В интактной тазовой брюшине у пациенток с рецидивирующим НГЭ выявлены признаки воспалительных изменений, такие как фиброз, лимфоидноклеточная инфильтрация, и гиперплазия мезотелия.

Впервые примененный автором метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости выявил его высокую информативность в диагностике эндометриоза.

Выводы работы соответствуют ее целям и задачам, предоставляя научное обоснование и практические рекомендации для улучшения диагностики и лечения наружного генитального эндометриоза.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Надежность и научная обоснованность результатов, научных положений, выводов и рекомендаций в данной научно-квалификационной работе, определяется достаточным объемом клинического материала, с использованием современных методов диагностики и подтверждена статистическим анализом.

Научная новизна проведенного исследования не подлежит сомнению.

Автор выявил, что при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе, по сравнению с впервые выявленным, происходит увеличение экспрессии гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в интактной тазовой брюшине, а также снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли α в тканях эндометриоидного инфильтрата.

Ф.Т. Алиевой установлено, что как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе отмечаются высокие уровни

трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в перитонеальной жидкости, эндометриоидном инфильтрате и фактора некроза опухоли α в интактной тазовой брюшине.

Автор отметил, что при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе наблюдается значительное увеличение экспрессии стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника по сравнению с случаями впервые выявленного наружного генитального эндометриоза.

Впервые Ф.Т. Алиевой определена информативность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости в диагностике наружного генитального эндометриоза. Вместе с тем были выявлены характерные спектральные пики для данного типа эндометриоза: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442, 1571 см⁻¹. Эффективность дифференциации эндометриоза достигла 97%, при этом различие между впервые выявленным эндометриозом и рецидивом заболевания достигала 75%. Чувствительность данного метода по отношению к диагностике эндометриоза составила 83%, а специфичность - 86%.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В своей диссертационной работе Ф.Т. Алиева выявила, что высокий уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в интактной тазовой брюшине может служить важным фактором риска рецидива наружного генитального эндометриоза. Автор подчеркнул, что степень выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника, выявляемая методом иммуногистохимического исследования, может служить предиктором вероятности возникновения рецидива наружного генитального эндометриоза. Впервые автор обозначил высокую информативность и диагностическую важность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости.

Таким образом, исследование, проведенное Алиевой Фарах Тарлан кызы в ее диссертационной работе, обладает не только высокой научной значимостью, но также имеет практическую важность, направленную на решение конкретных задач в области современной гинекологии. Результаты этой работы не только способствуют расширению научных знаний о наружном генитальном эндометриозе, но и предоставляют конкретные практические рекомендации и инструменты для прогноза и улучшения диагностики этого заболевания, что имеет непосредственное применение в клинической практике гинекологов.

Результаты исследования, представленного в диссертационной работе, успешно интегрированы в лечебный процесс гинекологического отделения с операционными клиниками акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) согласно акту внедрения № 260 от 16.05.2023 года.

Кроме того, результаты данной диссертационной работы успешно внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Это охватывает обучение студентов в рамках дисциплины "Акушерство и гинекология" и также является частью программы подготовки кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению "Акушерство и гинекология", подтвержденного актом внедрения № 265 от 16.05.2023 года.

Соответствие диссертации паспорту специальности

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

Диссертация, Алиевой Ф.Т., представлена на 142 страницах, структурирована в формате введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы. В работе представлены 18 таблиц и 17 рисунков. Общий список литературы включает 244 источника, из которых 63 написаны на русском и 181 на английском языках.

В разделе "Введение" автор детально рассмотрел актуальность и обоснованность темы исследования, четко сформулировал цель и задачи.

В первой главе "Обзор литературы" представлены современные данные об этиологии и патогенезе, клинике, диагностике и методах лечения наружного генитального эндометриоза. Детально дан обзор факторов риска развития рецидивов исследуемого заболевания, а также информация о значении Рамановской спектроскопии в диагностике заболеваний органов репродуктивной системы. Эта глава содержит легко воспринимаемую информацию, которая определяет и обосновывает актуальность проведенной диссертационной работы.

Вторая глава "Материалы и методы исследования" дает детальную клиническую характеристику пациенток, включая особенности менструальной и репродуктивной функций, сопутствующие соматические заболевания и перенесенные хирургические вмешательства. Также представлены критерии включения и исключения для групп исследования. В этой главе описаны методы обследования, включая анализ онкомаркеров в сыворотке крови, молекулярно-биологические, гистологические и иммуногистохимические исследования. Впервые описано применение малоинвазивного метода диагностики - метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости. Глава также включает подробные методы статистической обработки полученных данных, обеспечивая содержательность и достаточный объем информации.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» проанализированы клинические проявления рецидивирующего наружного генитального эндометриоза, факторы риска развития рецидивов и частота их встречаемости. Представлены результаты определения локализаций эндометриоидных поражений по данным лапароскопии. В данной главе проанализированы результаты исследования онкомаркеров и С-реактивного белка в сыворотке крови при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе. Изложены результаты исследования гликоделина А, трансформирующего фактора роста бета 1 в перитонеальной жидкости, экспрессии генов трансформирующего фактора роста бета 1, фактора некроза опухоли альфа в образцах тканей эндометриоидных инфильтратов

и биоптатов интактной тазовой брюшины. В третьей главе представлены результаты гистологического и иммуногистохимического исследований иссеченного эндометриоидного инфильтрата, капсул эндометриоидных кист яичника и биоптатов интактной тазовой брюшины. Впервые в данной главе представлены результаты исследования поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости у пациенток с наружным генитальным эндометриозом.

В заключении автор сопоставляет свои результаты с литературой, анализирует и интерпретирует полученные данные. Выводы диссертации логичны, соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации грамотно сформулированы и соответствуют цели исследования. Объем изученных источников достаточный, а оформление списка литературы соответствует требованиям ГОСТ.

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

Структура диссертационной работы соответствует всем требованиям ГОСТ, включая четкую последовательность плана исследования, обоснованность постановки цели, задач, и основных выводов, выносимых на защиту, представляет собой завершённый научный труд. Результаты работы, научные выводы и практические рекомендации, изложенные в диссертации, могут быть широко применены в клинической практике и дальнейших исследованиях. Принципиальных замечаний в отношении содержания и оформления представленной диссертационной работы нет.

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

актуальной медицинской и социальной проблемы в современной гинекологии, предоставляя новые методы для прогнозирования и диагностики рецидивирующего наружного генитального эндометриоза.

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:

Ведущий научный сотрудник
гинекологического отделения
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии
имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор РАН
(специальность: 3.1.4. Акушерство
и гинекология)

Козаченко Андрей Владимирович

Подпись д.м.н., профессора Козаченко А.В. заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства, гинекологии и
перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент

Павлович Станислав Владиславович

«23» января 2024г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России)
Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, дом 4, телефон: 8 (495) 531-44-44
e-mail: secretariat@oparina4.ru, Web-сайт: <http://ncagp.ru>