

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор
Петрухин Василий Алексеевич



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» о научно-практической значимости диссертационной работы 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 выполненной работы

Актуальность настоящего исследования обусловлена тем, что несмотря на достаточно большое количество проведенных научных исследований, частота эндометриоза неуклонно растет и приобретает существенную роль в нарушении функциональной активности репродуктивной системы. Установлено, что 190 млн женщин в мире страдают эндометриозом [Улумбекова Г.Э. и соавт., 2022]. В структуре гинекологических заболеваний эндометриоз занимает третье место после воспалительных заболеваний и миомы матки. По данным ВОЗ эндометриоз является дисгормональным, иммунозависимым, генетически детерминированным патологическим процессом при котором вне полости матки отмечается доброкачественное разрастание тканей

морфологически и функционально схожей с эндометрием. До настоящего времени нет единой точки зрения в отношении этиопатогенеза эндометриоза. В современной гинекологической науке рецидивирующие формы наружного генитального эндометриоза представляют собой актуальную проблему, частота которой достигает 60%. Установлено, что оперативное вмешательство по поводу удаления очагов эндометриоза не исключает возможного рецидива в последующем. Ежегодно частота рецидива увеличивается на 10%. При этом частота рецидивов после хирургического лечения через 1-2 года составляет 15-21%, через 5 лет – 36-47%, через 5-7 лет – 50-55% [Адамян Л.В. и соавт., 2015].

Отсутствуют данные о механизмах рецидивирования наружного генитального эндометриоза. Является вероятным, что рецидив эндометриоза в послеоперационном периоде происходит за счет пролиферации остаточных фрагментов гетеротопий, не удаленных во время хирургического вмешательства, а также может быть результатом ретроградного заброса менструальной крови из вновь образованных гетеротопий.

Патогенез развития рецидивирующего наружного генитального эндометриоза, несмотря на многообразие научных исследований, не до конца изучен. Следует отметить, что проведенные научные исследования относительно информативности современных методов диагностики и прогнозирования рецидивов являются ограниченными и противоречивыми. Практически отсутствуют научные данные о значении перитонеальных факторов в прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза. Это определило актуальность и необходимость проведения настоящего исследования.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Алиевой Фарах Тарлан кызы выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Одной из главных и первоочередных задач каждого государства является снижение частоты гинекологической заболеваемости, включая эндометриоз, являющийся одним из основных причин, приводящих к бесплодию и влияющий на репродуктивное здоровье женщин. Исследование, проведенной Алиевой Ф.Т. направлено на улучшение прогнозирования и диагностики данной проблемы.

Новизна исследования и полученных результатов

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений. Ф.Т. Алиевой установлены высокие показатели биомаркеров трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в перитонеальной жидкости, в эндометриоидном инфильтрате, а также фактора некроза опухоли α в интактной тазовой брюшине, как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе.

При рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе автором было выявлено повышение экспрессии гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в интактной тазовой брюшине и снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли α в тканях эндометриоидного инфильтрата, что является основополагающим при прогнозировании рецидивов с применением данных биомаркеров.

Автором установлено существенное увеличение экспрессии стероидных гормонов при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника, что может также быть применено в прогнозировании рецидива.

Впервые Ф.Т. Алиевой определена информативность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости в диагностике наружного генитального эндометриоза. При этом установлены характерные спектральные пики для наружного генитального эндометриоза: 588, 635, 721, 809, 883, 1001, 1052, 1133, 1207, 1325, 1442, 1571 см⁻¹. Точность дифференцировки эндометриоза достигает 97%, при этом точность разделения впервые выявленного относительно рецидивирующего наружного генитального эндометриоза достигает 75%. Чувствительность данного метода относительно диагностики эндометриоза составила 83%, специфичность - 86%.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Ф.Т. Алиева в своей диссертационной работе определила, что высокий показатель трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в интактной тазовой брюшине позволяет оценить риск развития рецидива наружного генитального эндометриоза.

Автором установлено, что высокая степень выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника, определенная методом иммуногистохимического исследования, позволяет существенно улучшить прогноз рецидива наружного генитального эндометриоза.

Впервые автором определена высокая информативность и диагностическая значимость метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно определены цели и задачи исследования. Осуществлен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации. Проведен отбор пациенток, анализ результатов лабораторных исследований, ведение пациенток в пред- и послеоперационном периодах. Ф.Т. Алиева принимала непосредственное участие при проведении всех оперативных вмешательств. Интраоперационно автором производился забор перитонеальной жидкости, интактной тазовой брюшины, эндометриоридных инфильтратов для проведения гистологического, иммуногистохимического, молекулярно-биологических исследований и для проведения поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния. На всех этапах исследования соблюдался контроль качества. Автором проведена статистическая обработка и интерпретация полученных результатов исследования.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертационной работы

Результаты диссертационной работы внедрены в лечебный процесс гинекологического отделения с операционными 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) (Акт внедрения №260 от 16.05.2023г.).

Результаты диссертационной работы 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) для студентов при изучении дисциплины «Акушерство и гинекология», а также при подготовке кадров высшей квалификации (ординатура и аспирантура) по направлению «Акушерство и гинекология» (Акт внедрения №265 от 16.05.2023г.).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 1 научная статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 3 статьи в изданиях, индексируемые в международной базе Scopus, 1 из которых – клиническое наблюдение, 3 иные публикации по результатам исследования, 6 публикаций в сборниках материалов международных и Всероссийских научных конференций.

Полученные результаты диссертационной работы были представлены и обсуждены на научных конференциях: Научно-практической конференции посвященной 100-летию Тамерлана Алиева «Актуальные проблемы медицины» (Баку, 6-8 октября 2021); IX Международной конференции и молодежной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2023) (Самара, 17-21 апреля 2023); Российской научно-практической конференции с международным участием и специализированной выставке «СНЕГИРЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ» (Москва, 20-21 апреля 2023).

Основные положения диссертационной работы представлены на: XXXIV Международном конгрессе с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» (Москва, 2021); XVI Международном конгрессе по репродуктивной медицине «Вопросы организации акушерско-гинекологической помощи» (Москва, 2022); XXIII Всероссийском научно-образовательном форуме «Мать и Дитя» (Москва, 2022); IV национальном конгрессе с международным участием «Лабораторные Технологии в Репродуктивной Медицине и Неонатологии: «Цифровая трансформация: современный тренд в лабораторной диагностике» (Москва, 2022); IX Международном конференции и молодежной школы «информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ-2023) (Москва, 2023).

Достоверность диссертационного исследования

Обоснованность и достоверность научных положений, результатов и рекомендаций не вызывает сомнений и обусловлена методологией и дизайном исследования.

Исследование включало 119 пациенток. Основную группу обследуемых составили 59 больных с рецидивирующим наружным генитальным эндометриозом. 1-ую

сравнительную группу составили 40 женщин с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом. Во 2-ую группу сравнения были включены 20 пациенток с отсутствием эндометриоза.

Достоверность подтверждена достаточным количеством обследованных пациенток, современными клинико-диагностическими методами их обследования, современными методами статистической обработки полученных результатов.

Применялась компьютерная программа “Statgraph”, предназначенная для статистической обработки данных параметрическим и непараметрическим способом.

Результаты молекулярно-биологического исследования были проанализированы с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). Характер распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова - Смирнова. В случае нормально распределенных показателей использовали t-тест, для распределений, отличных от нормального, использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Результаты представляли в виде средних, медианы и квартилей, минимальных и максимальных значений. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Полученные данные поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния, будучи по своей сути многомерными и многопараметрными, анализировались с использованием метода дискриминантного анализа посредством проекции на латентные структуры (PLS-DA, Partial Least-Squares Discriminant Analysis).

Структура и содержание диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного текста, состоит из, введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, содержит 18 таблиц, 17 рисунков. Список литературы состоит из 244 источника (63 на русском языке, 181 на английском языке).

В разделе «Введение» автор продемонстрировал актуальность, обоснованность темы исследования. Четко сформулированы цель и задачи исследования. Поставленные задачи соответствуют цели исследования, достаточно обосновано сформулированы научная новизна и практическая значимость проведенного исследования. Представленные положения, выносимые на защиту основаны на результатах данной научной работы и имеют научно-практическую значимость и новизну.

В главе «Обзор литературы» представлены современные данные об этиопатогенезе, клинике, диагностике, методах коррекции наружного генитального эндометриоза, а также представлены факторы риска развития рецидивирующего

наружного генитального эндометриоза, изложены диагностическая значимость онкомаркеров, информативность биомаркеров, современные научные данные о гистологическом и иммуногистологическом исследованиях при наружном генитальном эндометриозе. В «Обзоре литературы» изложены данные о значении Рамановской спектроскопии в диагностике различных заболеваний органов репродуктивной системы.

В главе «Материалы и методы исследования» соискатель представил клинический материал, методологию и методы исследования. Автором определены критерии включения, невключения пациенток в данное исследование. Также описаны основные методы статистической обработки, использованные в данном исследовании.

В третьей главе «Результаты собственных исследований» представлены 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 также представлены 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 также 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 главе «Заключение» автор сравнивает результаты собственного исследования с данными отечественной и зарубежной литературы, анализирует и интерпретирует полученные данные.

Выводы диссертации соответствуют задачам исследования, логично вытекают из полученных автором результатов.

Практические рекомендации изложены грамотно, соответствуют поставленной цели и положениям, выносимые на защиту.

Объем изученных источников достаточен, источники литературы оформлены грамотно, в соответствии с требованиями ГОСТ.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертация оформлена в соответствии с необходимыми требованиями ГОСТ. Работа изложена в научном стиле, изложены последовательно и представляет собой законченный труд. Результаты диссертации изложены в доступных для понимания рисунках и таблицах. Представленные научные выводы и практические рекомендации могут быть широко использованы в клинической практике и при проведении дальнейших научных исследований.

Представленные диссертация и автореферат полностью отражают основные положения и выводы, соответствуют специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология. Принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Алиевой Фарах Тарлан кызы на тему: «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология является законченной научно-квалификационной работой, в которой основываясь на новые методы исследования, предлагается возможности прогнозирования и диагностики рецидивирующего наружного генитального эндометриоза, а также раскрывается роль перитонеальных факторов в возникновении рецидивов. Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, установленным 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.

Отзыв о научно-практической значимости диссертации Алиевой Фарах Гарлан кызы «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» обсужден и одобрен на совместном заседании научных сотрудников Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» протокол № 27 от «27» сентября 2023г.

Главный научный сотрудник отделения оперативной гинекологии
с онкогинекологией и дневным стационаром
ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
институт акушерства и гинекологии»
доктор медицинских наук, профессор,
врач высшей квалификационной категории
по специальности «акушерство и гинекология»

Щукина Наталья Алексеевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Н.А. Щукиной «заверяю»:
Ученый секретарь ГБУЗ МО МОНИИАГ
доктор медицинских наук



Никольская Ирина Георгиевна

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии»
(ГБУЗ МО МОНИИАГ)
Адрес: 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А, телефон: 8(495)011-00-42,
e-mail: mz_moniiag@mosreg.ru, Web-сайт: <https://moniiag.ru>