

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедры акушерства и гинекологии Института хирургии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертационную работу Гвазава Екатерины Николаевны «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 выполненной работы**

Гиперплазия эндометрия прочно удерживает позиции одной из наиболее распространенных, рецидивирующих и клинически значимых патологий в структуре современной гинекологической заболеваемости. Неослабевающий интерес обусловлен ее высокой частотой встречаемости у женщин репродуктивного возраста, тенденцией к «омоложению» патологии, а также сопутствующим снижением фертильности и манифестацией аномальных маточных кровотечений, существенно ухудшающих качество жизни пациенток.

Главная клиническая опасность гиперплазии эндометрия заключается в ее высоком потенциале к злокачественной трансформации. При этом верификация пограничных состояний ткани остается сложной задачей. Рутинное гистологическое исследование на стыке простой пролиферации и истинной клеточной атипии часто дает вариабельные результаты и зависит от субъективной оценки специалиста. Чтобы исключить диагностические ошибки необходимы четкие молекулярно-биологические критерии. Внедрение таких объективных маркеров позволит врачу достоверно определить биологический потенциал ткани и своевременно назначить органосберегающее лечение, направленное на сохранение репродуктивного здоровья молодых пациенток.

Одним из наименее исследованных, но крайне перспективных векторов в изучении патологии матки является оценка роли локальной холинергической сигнализации. Компоненты этой регуляторной системы присутствуют непосредственно в тканях эндометрия и служат важными модуляторами клеточного гомеостаза. Взаимодействие через никотиновые ацетилхолиновые рецепторы оказывает прямое влияние на митотическую активность, механизмы клеточного обновления, локальный ангиогенез и иммунный статус ткани. Соответственно, дефекты в данном сигнальном каскаде нарушают баланс между пролиферацией и апоптозом, запуская механизмы предраковых изменений.

Сложная структура указанных рецепторов, состоящих из различных субъединичных комбинаций, обуславливает их функциональное разнообразие. Несмотря на очевидную значимость, до сих пор в научной литературе не было представлено комплексных данных о характере распределения и экспрессии всего спектра этих субъединиц при пролиферативных заболеваниях эндометрия. В связи с этим определение уровня экспрессии мРНК всех субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов может выступать в качестве объективного критерия для дифференциальной диагностики между нормальным состоянием ткани и атипическими процессами.

Дополнительный интерес в контексте эпигенетической регуляции клеточного цикла представляет изучение длинных некодирующих РНК, включая MALAT1 и lncROR. Способность данных молекул контролировать транскрипцию генов-мишеней делает их критически важным элементом в поддержании тканевого баланса. Анализ их диагностического потенциала позволяет расширить существующие представления о патогенезе патологии и разработать высокочувствительные биомаркеры для своевременного выявления атипической гиперплазии эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

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

В диссертационной работе четко сформулированы цель и задачи исследования. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертации, соответствуют поставленным целям и задачам, базируются на результатах, полученных в ходе корректно проведенного исследования.

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертации Гвазава Екатерины Николаевны, обусловлена адекватной программой исследования, обеспечивающей статистически значимые положения, заключения и выводы.

Степень обоснованности научных положений, выводов, практических рекомендаций обеспечена достаточным материалом (120 обследованных пациенток, разделенных на три сопоставимые группы), что гарантирует высокую точность, обоснованность и воспроизводимость полученных автором результатов.

На основании данных, полученных в ходе исследования, сформулированы практические рекомендации по совершенствованию раннего диагностического поиска и прогнозированию тяжести пролиферативных изменений эндометрия.

Выводы и практические рекомендации в диссертации логичны, обоснованы, четко сформулированы, имеют научно-практическую значимость. Автор принимала непосредственное участие во всех этапах исследования.

## **Достоверность и новизна исследования, полученных данных**

В работе приведен достаточный объем клинического материала, полученный в результате проспективного открытого сравнительного

исследования с участием 120 пациенток, разделенных на репрезентативные сопоставимые группы, что гарантирует высокую надежность и достоверность всех научных выводов. Статистически анализ проведен с помощью программного пакета STATISTICA версии 13.0 и программы Microsoft Excel 2016 с применением непараметрического U-критерия Манна–Уитни, корреляционного анализа Спирмена и ROC-анализа, что позволило автору выполнить корректную математическую обработку всех полученных данных.

Научная новизна исследования заключается в том, что автор впервые подробно изучил особенности функционирования местной холинергической системы в тканях матки. В диссертационной работе последовательно проанализирована активность генов, отвечающих за создание всех известных субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в слизистой оболочке матки. Это позволило объективно зафиксировать, как именно меняется рецепторное поле ткани на разных этапах ее патологической трансформации — от здорового состояния до выраженных пролиферативных и предраковых изменений. Итогом этой работы стало определение ранее неизвестных генетических параметров, позволяющих точно определять тяжесть тканевых повреждений при гиперплазии эндометрия.

Автор впервые доказал существование единой патогенетической цепи, связывающей экспрессию мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов, регуляторные длинные некодирующие РНК (MALAT1, lncROR) и анамнестические факторы риска. Полученные данные убедительно доказывают, что исследуемые рецепторы служат своеобразным медиатором, который преобразует внешние триггеры в сигнальные каскады, запускающие аномальное деление клеток эндометрия.

**Значимость для науки и практики полученных автором  
результатов**

Значимость результатов, полученных в диссертационной работе Гвазава Е. Н. не вызывает сомнений.

В работе впервые проведено совместное изучение экспрессии матричной РНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов (nAChR) и длинных некодирующих РНК (MALAT1, lncROR) непосредственно в измененных тканях эндометрия. Автор впервые установил, как именно эти молекулярные структуры взаимодействуют между собой на разных стадиях развития гиперплазии слизистой оболочки матки. Это позволило доказать, что nAChR и длинные некодирующие РНК выступают ключевыми эпигенетическими регуляторами клеточного цикла и служат новыми объективными маркерами для точной оценки тяжести тканевых изменений

Разработанный автором подход дополняет существующие взгляды на скрытые механизмы развития патологии слизистой оболочки матки и предлагает новые эффективные инструменты для ее ранней верификации. Определение параметров генной активности дает возможность использовать их как высокочувствительные диагностические маркеры.

### **Соответствие диссертации паспорту специальности**

Содержание диссертационной работы Гвазава Е. Н., 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 научные результаты и ключевые выводы проведенного исследования нашли полное отражение в 3 печатных работах, опубликованных автором в ведущих рецензируемых отечественных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России и индексируемых в международной базе данных Scopus. Представленные публикации в полной мере и детально раскрывают содержание диссертации.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертационная работа Гвазава Е.Н. построена по классическому принципу, содержит 127 страниц машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перечня сокращений и условных обозначений и списка литературы. Работа содержит достаточный объем наглядного материала в виде 19 таблиц и 21 рисунка, иллюстрирующих основные результаты. Список литературы состоит из 240 источников, из которых 23 отечественных и 217 зарубежных источников.

В первой главе (Обзор литературы) представлен детальный теоретический анализ современных данных о механизмах развития гиперпластических процессов эндометрия. Автор подробно рассматривает изученные ранее этиологические факторы патологии, а также обосновывает перспективность исследования роли локальной холинергической системы и эпигенетических регуляторов. В главе подробно рассматривается, как местная холинергическая регуляция и длинные некодирующие РНК влияют на деление и программируемую гибель клеток эндометрия.

Вторая глава (Материалы и методы исследования) содержит исчерпывающее описание дизайна работы. В ней представлена подробная характеристика клинических групп, суммарно включающих 120 пациенток, сопоставимых по ключевым анамнестическим признакам. Автор детально описывает алгоритм забора биологического материала, применение

современных методов молекулярно-генетического и морфологического анализа, а также подробно обосновывает выбор методов математико-статистической обработки данных (включая использование непараметрических критериев и ROC-анализа).

Третья глава (Результаты собственных исследований) посвящена подробному анализу клинико-анамнестических особенностей обследованных пациенток и оценке экспрессии мРНК субъединиц никотиновых ацетилхолиновых рецепторов в тканях эндометрия. Автор наглядно демонстрирует, как именно меняется рецепторный профиль эндометрия при переходе от физиологической нормы к гиперплазии и раку. Важной частью главы является математическое подтверждение связи между активностью генов никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и реальными факторами риска (такими как анамнез курения, возраст и индекс массы тела), что позволило доказать вовлеченность локальной холинергической системы в запуск избыточного деления клеток. Также глава посвящена изучению уровней экспрессии длинных некодирующих РНК (MALAT1, lncROR) и их роли в эпигенетической регуляции клеточного гомеостаза. Автор детально описывает сопряженность между накоплением данных регуляторных молекул и степенью тяжести патологических изменений в тканях эндометрия. Особую прикладную ценность этой главе придает проведение ROC-анализа с расчетом площадей под кривыми (AUC) и определением пороговых значений (cut-off), что позволило соискателю создать точные математические модели для раннего прогнозирования и объективной дифференциальной диагностики пограничных состояний ткани.

В четвертой главе (Обсуждение результатов исследования) проведен подробный разбор и осмысление всего собранного в ходе работы материала. Автор сопоставляет собственные находки, касающиеся активности рецепторов и некодирующих РНК, с актуальными данными мировой и отечественной литературы, последовательно объясняет биологическую суть обнаруженных изменений в тканях матки и наглядно доказывает их

диагностическую ценность. Такой детальный анализ позволил автору подвести итог проделанной работе, объединив все полученные ответы в четкую систему выводов и полезных для врачей рекомендаций.

В главе «Заключение» представлено обобщение полученных результатов содержит итоговое обобщение всей проделанной исследовательской работы. В этой части автор кратко формулирует главные достижения проведенного исследования, подтверждая решение всех поставленных во введении задач.

Согласно поставленным задачам сформулированы выводы и практические рекомендации. Выводы основаны на статистически достоверных результатах. Практические рекомендации следуют из полученных результатов, конкретны и понятны, как научному работнику, так и практикующему врачу. Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре акушерства и гинекологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и в практическую деятельность гинекологического отделения ФГБУЗ КБ № 85 ФМБА России.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Автореферат диссертации соответствует требованиям ГОСТ. В нем отражены актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту, апробация результатов, личный вклад автора; описаны материалы и методы исследования, основные результаты работы, их достоверность и обоснованность; сформулированы выводы и практические рекомендации, представлен перечень работ автора по теме диссертации.

## **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертация оформлена в полном соответствии с предъявляемыми требованиями, изложена логично, содержит таблицы и рисунки, улучшающие восприятие материала.

К замечаниям следует отнести неточность в практических рекомендациях диссертации. Разработанная методика позиционируется как метод широкого применения, тогда как её назначение должно быть строго избирательным. Данный подход необходим при затруднениях в дифференциальной диагностике пограничных состояний эндометрия, а не для рутинного обследования каждой пациентки.

## **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Гвазава Екатерины Николаевны на тему «Клинико-диагностическое значение экспрессии мРНК никотиновых ацетилхолиновых рецепторов при гиперплазии эндометрия», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельно выполненным, законченным научно-квалификационным трудом. В работе содержится патогенетическое обоснование роли никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и некодирующих РНК в развитии гиперплазии эндометрия. 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 Гвазава Екатерина Николаевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

**Официальный оппонент**

доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология)  
профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии  
Института хирургии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
Минздрава России (Пироговский Университет)

Подпись

Доброхотова Юлия Эдуардовна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Доброхотовой Ю. Э.  
«заверяю»:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова  
Минздрава России (Пироговский Университет),  
кандидат медицинских наук, профессор

Подпись



Демина Ольга Михайловна

«20» августа 2026 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Российский национальный исследовательский  
медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации  
Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1  
Телефон: +7 (495) 434-03-29;  
E-mail: [uchsovet@rsmu.ru](mailto:uchsovet@rsmu.ru)  
Официальный сайт организации: <https://rsmu.ru/>