

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной и инновационной
работе ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени
И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор



С.Н. Авдеев

2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения заседания кафедры акушерства и гинекологии №1
Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский
Университет)

Диссертация «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании
и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности
3.1.4. Акушерство и гинекология выполнена на кафедре акушерства и
гинекологии №1 Института клинической медицины имени
Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

Алиева Фарах Тарлан кызы, 1995 года рождения, гражданство
Азербайджанская Республика, окончила ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени

И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2018 году по специальности «Лечебное дело».

В 2020 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 14.01.01 Акушерство и гинекология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №1547/Ао от 22 сентября 2022 года выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научный руководитель:

Брюнин Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Алиевой Фарах Тарлан кызы на тему «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология, является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Автором были использованы современные

методы клинического и лабораторного обследования, позволяющие полностью выполнить поставленные задачи исследования. Все новые положения, обоснованные в диссертации, имеют внутреннее единство, теоретическую взаимосвязь и целостность. В работе автором раскрыта актуальность, сформулированы цель и задачи исследования, подробно охарактеризованы новизна и научно-практическая значимость работы. Методы исследования современные, выполнимы, способны к комплексной эффективной диагностике и прогнозирования. Диссертационная работа «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» может быть представлена к официальной защите.

• **Актуальность темы диссертационного исследования**

Диссертация Алиевой Фарах Тарлан кызы «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» посвящена актуальной проблеме современной гинекологии. Частота рецидивов после хирургического лечения высока и составляет 15-21%- через 1-2 года, 36-47%- через 5 лет и 50-55%- через 5-7лет. Проведение оперативного вмешательства по поводу удаления очагов эндометриоза не исключает возможность рецидивирования эндометриоза в последующие годы.

Образование эндометриоидных очагов возможно при наличии совокупности различных факторов: это и дисбаланс местного и общего иммунитета, нарушения гормонального статуса, генетическая предрасположенность, нарушение функции клеток эндометрия, изменения процесса ангиогенеза, влияние экосистемы. Наибольшую роль играют структурно-воспалительные изменения, иммунная система и полиморфизм соответствующих генов.

У женщин с эндометриозом нарушены функции множества типов иммунных клеток, включая нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры, Т-хелперы и В-клетки, цитокинов и хемокинов,

участвующих в воспалительном ответе, ангиогенезе и росте тканей. Одним из условий развития эндометриоза является дисфункция иммунной системы, которая влияет на экспрессию тех или иных цитокинов.

Доказано, что течение наружного генитального эндометриоза сопровождается повышением иммунорегуляторных цитокинов: ИЛ4, ИЛ10, ФНО- α и ТФР- β на фоне снижения ИЛ2, ИЛ-12 β в сыворотке крови.

В настоящее время является актуальным проведение лазерной Раман-люминесцентной спектроскопии позволяющей определить морфометрических, функциональных особенностей тканей, обладающая высокой специфичностью и чувствительностью, позволяющая проводить экспресс диагностику неопластических процессах эндометрия различной локализации, а также патологических процессов органов репродуктивной системы. Применение Рамановской спектроскопии является простым в эксплуатации, с высокой точностью измерений, быстрым получением результатов, отсутствие расходных реагентов.

Однако, на сегодняшний день, недостаточно изучена значимость перитонеальных факторов (цитокинов, ГдА) при прогнозировании и диагностики рецидивирующего эндометриоза, что свидетельствует о целесообразности углубленного комплексного исследования состояния тазовой брюшины, перитонеальной жидкости и очагов эндометриоза у пациенток с рецидивом заболевания.

Информативность современных методов диагностики также недостаточно изучены при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Автором самостоятельно проведен поиск и анализ отечественной и зарубежной научной литературы по теме диссертации. Алиева Фарах Тарлан кызы в клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства самостоятельно осуществляла отбор пациенток,

сбор анамнеза, объективный осмотр, анализ лабораторных показателей и инструментальных методов для исследования, ведение пациенток в пред-, послеоперационном периоде. Автор участвовала при проведении оперативных вмешательств, включая эндоскопические. Автором интраоперационно производился забор перитонеальной жидкости, ткани интактной тазовой брюшины, эндометриоидных инфильтратов для проведения гистологического, иммуногистохимического, иммунологического исследования и поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния. Автором выполнен анализ, статистическая обработка и интерпретация полученных результатов исследования.

• Степень достоверности результатов проведенных исследований

Клинические, лабораторные, функциональные исследования были проведены в клинике акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева Сеченовского Центра Материнства и Детства, являющейся клинической базой кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Иммунологическое исследование проводилось в лаборатории патологии репродукции Государственного научного центра Российской Федерации ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского». Морфологическое исследование проводилось в Институте клинической морфологии и цифровой патологии, в централизованном патологоанатомическом отделении ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). Спектроскопическое исследование проводилось в Самарском национальном исследовательском университете имени академика С.П. Королева (Самарский университет), Самара, Российская Федерация.

На основании результатов собственных исследований были разработаны практические рекомендации. На всех этапах исследования соблюдался контроль качества. Обоснованность и достоверность научных положений,

выводов и рекомендаций, сформулированных в научно-квалификационной работе, определяется, прежде всего, достаточным материалом исследования, а также применением современных методов диагностики. Достоверность полученных результатов подтверждена статистическим анализом.

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 молодёжной 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).

Заключение дает полное представление о выполненном исследовании, которое является цельным, полностью завершённым научно-исследовательским трудом. Результаты проведенных исследований являются статистически достоверными. Выводы, сделанные аспирантом по результатам проведенной работы, соответствуют целям и задачам исследования.

• Научная новизна результатов проведенных исследований

При рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе было выявлено повышение экспрессии гена трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в интактной тазовой брюшине и достоверное снижение экспрессии гена фактора некроза опухоли α в тканях эндометриоидного инфильтрата по сравнению с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом.

Были установлены высокие показатели биомаркеров трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в перитонеальной жидкости, трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в эндометриоидном инфильтрате, а также фактора некроза опухоли α в интактной тазовой брюшине, как при рецидивирующем, так и при впервые выявленном наружном генитальном эндометриозе.

Установлено, что при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе в эпителии эндометриоидной кисты яичника отмечается

существенное увеличение экспрессии стероидных гормонов, по сравнению с впервые выявленным наружным генитальным эндометриозом, что увеличивает вероятность рецидива и прогрессирования эндометриоза.

В результате проведенного исследования впервые определена информативность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости в диагностике наружного генитального эндометриоза. 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%.

• Практическая значимость проведенных исследований

Определение трансформирующего фактора роста $\beta 1$ в интактной тазовой брюшине позволяет оценить риск развития рецидива наружного генитального эндометриоза.

Определение степени выраженности экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эпителии капсулы эндометриоидной кисты яичника, методом иммуногистохимического исследования, позволяет выявить вероятность развития рецидива наружного генитального эндометриоза.

В результате проведенного исследования определена высокая информативность и диагностическая значимость метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости, который обладает специфическими спектральными характеристиками, и, учитывая доступность, простоту выполнения, может являться методом экспресс-диагностики наружного генитального эндометриоза.

Как биомаркеры, так и метод поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния демонстрируют статистически достоверные, информативные результаты, которые позволяют использовать их у пациенток с впервые

выявленным наружным генитальным эндометриозом для возможной оценки риска рецидива в последующем.

• Ценность научных работ соискателя ученой степени

Научные работы Алиевой Ф.Т. внесли весомый вклад в диагностику и прогнозирование рецидивирующего наружного генитального эндометриоза.

Наиболее важными результатами проведенного Алиевой Ф.Т. научного исследования является возможность оценки риска рецидива наружного генитального эндометриоза на основании изменения экспрессии гена трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ в интактной тазовой брюшине, экспрессии ER- α и PR-A в эпителии эндометриоидных кист яичников. Установлена диагностическая ценность метода поверхностно-усиленного Рамановского рассеяния перитонеальной жидкости при наружном генитальном эндометриозе.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Алиевой Фарах Тарлан кызы на тему «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» 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.).

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Алиевой Фарах Тарлан кызы на тему «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» внедрены 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) (Акт внедрения №260 от 16.05.2023г.).

• **Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)**

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» (исполнитель — Алиева Фарах Тарлан кызы).

Выписка из протокола № 04-21 очередного заседания Локального этического комитета ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) от 18.02.2021 года.

• **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Диссертация «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» соответствует паспорту специальности 3.1.4 Акушерство и гинекология (медицинские науки), области исследования специальности: пункт 4.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

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; 3 иные публикации по результатам исследования; 6 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1) **Алиева, Фарах Т.** Особенности локализации, частоты встречаемости и сочетанности эндометриoidных поражений при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин // **Ж. Лечащий врач.** - Москва. - 2022. - Т. 25, № 12. - С. 32-35.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международные, индексируемые базы данных Scopus:

1) Особенности экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Фарах Т. Алиева**, Н.Б. Парамонова, Д.В. Брюнин, А.А. Бахвалова, Фидан Т. Алиева // **Ж. Проблемы репродукции.** - Москва. - 2022. - Т. 28, № 2.- С. 39-45.

2) Особенности изменения трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α и гликоделина А при впервые выявленном и рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Фарах Т. Алиева**, Д.В. Брюнин, А.П. Алексанкин, Н.Б. Тихонова, К.А. Артемьева, В.В. Алексанкина, М.Н. Болтовская, А.А. Бахвалова, Фидан Т. Алиева // **Ж. Российский вестник акушера-гинеколога.** - Москва. - 2022. - № 5. - С. 30-36.

3) Рецидивирующий глубокий инфильтративный эндометриоз с поражением мочевыводящих путей / Д.В. Брюнин, М.Э. Еникеев, А.А. Бахвалова, **Фарах Т. Алиева**, Фидан Т. Алиева, И.Д. Хохлова, Т.А. Джигладзе, И.В. Гадаева, Ю.В. Чушков, А. Асамбаева, А.И. Ищенко // **Ж. Клиническое наблюдение. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.** - Москва. – 2022. - Т. 21, № 3. - С. 138-142.

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) **Алиева, Фарах Т.** Особенности клинических проявлений после перенесенных оперативных вмешательств при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / Фарах Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Фидан Т. Алиева // **Ж. Медицинские новости, Минск.** – 2021. – № 12. – С. 81–83.

2) **Алиева, Фарах Т.** Информативность ультразвукового исследования органов малого таза при рецидивирующем наружном генитальном

эндометриозе / Фарах Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Фидан Т. Алиева // **Ж. Вестник современной клинической медицины, Казань.** - 2021. – Т. 14, № 5. - С. 14-17.

3) **Алиева, Фарах Т.** Информативность опухолевых онкомаркеров СА-125, HE4, СА19-9, СА15-3 и РЭА в диагностике рецидивирующего наружного генитального эндометриоза / Фарах Т. Алиева, Д.В. Брюнин, Фидан Т. Алиева // **Ж. Актуальные вопросы современной гинекологии и перинатологии, Баку.** - 2021. - № 3.- С. 30-34.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования

1) **Алиева, Фарах Т.** Эффективность применения лапароскопических органосберегающих и реконструктивно-пластических оперативных вмешательств при рецидивирующем наружном эндометриозе / Ф.Т. Алиева, Д.В. Брюнин // XXXIV Международный конгресс с курсом эндоскопии. - Москва. - 2021. - С. 87-88.

2) Диагностическая значимость определения онкомаркеров при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Фарах Т. Алиева,** Д.В. Брюнин, А.А. Бахвалова, Фидан Т. Алиева // Ж. Сборник тезисов научно-практической конференции посвященной 100-летию Тамерлана Алиева «Актуальные проблемы медицины». - Баку. - 6-8 октября. - 2021. - С. 97.

3) Особенности локализации эндометриoidных поражений при первичном наружном генитальном эндометриозе / **Фарах Т. Алиева,** Д.В. Брюнин, А.А. Бахвалова, Фидан Т. Алиева // XVI Международный конгресс по репродуктивной медицине Москва. - 18–21 января. - 2022. - С.17-18.

4) Особенности локализации эндометриoidных поражений и объем оперативных вмешательств при рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Фарах Т. Алиева,** Д.В. Брюнин, А.А. Бахвалова, Фидан Т. Алиева // XXIII Всероссийский научно-образовательный форум «Мать и Дитя», Красногорск, 28–30 сентября. - 2022.- С. 125-126

5) Характер изменения показателей трансформирующего фактора роста- β , фактора некроза опухоли- α и гликоделина А при впервые выявленном и

рецидивирующем наружном генитальном эндометриозе / **Фарах Т. Алиева**, Д.В. Брюнин, А.П. Алексанкин, Н.Б. Тихонова, К.А. Артемьева, В.В. Алексанкина, М.Н. Болтовская, А.А. Бахвалова, Фидан Т. Алиева // IV Национальный конгресс с международным участием «Лабрин 2022», Москва, 28-30 сентября, - 2022. - С. 105-106

б) Исследование гигантского комбинационного рассеяния перитониальной жидкости пациентов с наружным генитальным эндометриозом / В. Кукушкин, Д. Артемьев, Л. Братченко, Фидан Алиева, **Фарах Алиева**, Д.В. Брюнин, В.М. Зуев // IX Международная конференция и молодёжная школа «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2023), Самара, 17-21 апреля, - 2023

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Научно-практической конференции посвященной 100-летию Тамерлана Алиева «Актуальные проблемы медицины» (Баку, 6-8 октября 2021)

2) IX Международной конференции и молодёжной школы «Информационные технологии и нанотехнологии» (ИТНТ-2023) (Самара, 17-21 апреля 2023).

3) Российской научно-практической конференции с международным участием и специализированной выставке «СНЕГИРЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ» (Москва, 20-21 апреля 2023).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Алиевой Фарах Тарлан кызы на тему «Значение перитонеальных факторов при прогнозировании и диагностике рецидивирующих форм наружного генитального эндометриоза» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Заключение принято на заседании кафедры акушерства и гинекологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 33 чел.

Результаты голосования: «за» – 33 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел., протокол № 10 от 24 мая 2023 года.

Председательствующий на заседании

доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1
Института клинической медицины имени
Н.В. Склифосовского,
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский университет)



А.И. Ищенко