

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, заведующего отделом медицинской реабилитации и восстановительных технологий, доцента Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения России Мкртчян Лианы Сирекановны на диссертационную работу Гридасовой Ольги Сергеевны «Клиническое значение определения нейтрофильных внеклеточных ловушек, провоспалительных цитокинов и маркеров ангиогенеза у женщин с вульвовагинальной атрофией и гинекологическим раком в анамнезе», представленной к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.28 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (Медицинские науки).

Актуальность темы исследования

Диссертационная работа посвящена изучению клиничко-патогенетических особенностей вульвовагинальной атрофии (ВВА) с позиции современных представлений о роли иммуновоспалительных механизмов, ангиогенеза и врожденного иммунитета. Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена высокой распространённостью и клинической значимостью вульвовагинальной атрофии (ВВА), которая является одним из ключевых проявлений генитоуринарного синдрома менопаузы (ГСМ) и существенно снижает качество жизни женщин. Особую клиническую значимость проблема приобретает у пациенток с онкогинекологическим анамнезом, у которых развитие ВВА часто носит более ранний и выраженный характер вследствие агрессивного противоопухолевого лечения, включая хирургические вмешательства, химио- и лучевую терапию.

Несмотря на широкое распространение ВВА, современные представления о её патогенезе остаются недостаточно полными. Традиционная концепция, рассматривающая данное состояние преимущественно как следствие дефицита эстрогенов, не объясняет вариабельность клинических проявлений, различия в тяжести симптомов и неоднородность ответа на терапию. В последние годы всё

большее внимание уделяется роли иммуновоспалительных механизмов, включая активацию врождённого иммунитета, нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ), а также нарушений ангиогенного баланса, что позволяет рассматривать ВВА как многофакторное патологическое состояние.

В этой связи особую актуальность приобретает поиск новых патогенетически значимых маркеров, способных не только углубить понимание механизмов формирования ВВА, но и служить основой для стратификации пациенток и разработки персонализированных подходов к лечению. Недостаточная изученность роли нейтрофильной активации и системных воспалительных изменений при ВВА, особенно у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, определяет научную новизну и практическую значимость данного исследования.

Таким образом, диссертационная работа Гридасовой О.С., направленная на изучение иммуновоспалительных механизмов и разработку интегрального подхода к оценке ВВА, является своевременной, научно обоснованной и имеет существенное значение для современной акушерско-гинекологической и онкологической практики.

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

Степень обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертационной работе, является высокой и не вызывает принципиальных возражений. Диссертационное исследование Гридасовой Ольги Сергеевны выполнено на основе чётко сформулированной цели и логически выстроенных задач, которые последовательно реализованы в ходе работы. Использованный дизайн исследования, включающий поперечное сравнительное наблюдение с проспективным сбором клинико-лабораторных данных, является адекватным поставленным задачам и позволяет проводить корректное межгрупповое сопоставление. Особого внимания заслуживает

корректное формирование клинических групп с учетом онкогинекологического анамнеза и видов противоопухолевого лечения, что обеспечивает сопоставимость анализируемых выборок и повышает достоверность полученных результатов. Применение комплексного подхода, включающего клиническую оценку, объективные показатели состояния вагинальной среды и широкий спектр лабораторных маркеров, позволяет рассматривать полученные данные с позиций патогенетической интерпретации. Методы статистической обработки соответствуют современным требованиям, а полученные результаты проанализированы с учетом их клинической значимости. Выводы диссертации логично вытекают из представленных результатов, соответствуют поставленным задачам и отражают основные научные положения исследования. Практические рекомендации сформулированы на основании полученных данных, носят конкретный и прикладной характер, обоснованы результатами исследования и могут быть использованы в клинической практике при ведении пациенток с ВВА, в том числе с онкогинекологическим анамнезом.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов

Достоверность полученных автором результатов обеспечена адекватным дизайном исследования, достаточным объёмом клинического материала, корректным формированием исследуемых групп и применением современных методов клиничко-лабораторного обследования. В работе реализован сравнительный подход с включением пациенток с ВВА на фоне онкогинекологических заболеваний в анамнезе, при доброкачественной гинекологической патологии, а также группы условно здоровых женщин, что позволило провести комплексную оценку различий в патогенетических механизмах формирования данного состояния.

Полученные данные основаны на результатах собственных наблюдений автора, подвергнуты статистической обработке с использованием валидированных методов анализа и характеризуются статистической

значимостью и внутренней согласованностью. Анализ выполнен с учётом клинически значимых факторов, потенциально влияющих на исследуемые показатели, что снижает риск систематических ошибок и повышает надёжность полученных выводов. Полученные результаты согласуются с современными представлениями о роли иммуновоспалительных механизмов и нарушений ангиогенеза в развитии ВВА, что дополнительно подтверждает их достоверность

Научная новизна исследования заключается в том, что в работе впервые проведена комплексная сравнительная оценка маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек (катепсин G, миелопероксидаза — МРО, цитруллинированный гистон H3 — CitH3), провоспалительных цитокинов (включая IL-6, IL-8, TNF- α) и показателей ангиогенеза (сосудистый эндотелиальный фактор роста — VEGF) у пациенток с ВВА с различным гинекологическим анамнезом и в сопоставлении с группой условно здоровых женщин, что позволяет рассматривать ВВА в контексте современных представлений о тромбо-воспалительном взаимодействии и врождённом иммунитете.

Впервые показано, что у пациенток с вульвовагинальной атрофией, особенно на фоне онкогинекологических заболеваний в анамнезе, имеет место более выраженная активация NETs-образования (по данным повышения уровня МРО и CitH3), сопровождающаяся увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и изменением уровня VEGF, что отражает сочетание воспалительных и ангиогенных нарушений в патогенезе данного состояния. Установленные различия между группами свидетельствуют о неоднородности патогенетических механизмов ВВА в зависимости от характера гинекологической патологии и позволяют рассматривать исследуемые показатели в качестве потенциальных диагностических и прогностических маркеров.

Совокупность полученных данных расширяет существующие представления о роли нейтрофильных внеклеточных ловушек, воспалительного

ответа и ангиогенеза в развитии ВВА и обосновывает целесообразность их включения в алгоритмы стратификации пациенток и разработки персонализированных подходов к терапии.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные Гридасовой Ольгой Сергеевной результаты имеют существенное значение как для медицинской науки, так и для практического здравоохранения.

Теоретическая значимость работы заключается в углублении представлений о ВВА как о гетерогенном клинико-патогенетическом состоянии, формирующемся в результате сложного взаимодействия гормональных, иммуновоспалительных и ангиогенных механизмов. Результаты исследования расширяют современные представления о роли нейтрофильных внеклеточных ловушек и врождённого иммунитета в развитии ВВА.

Практическая значимость определяется тем, что автором предложена интегральная клинико-лабораторная оценка тяжести ВВА, обосновано использование маркеров ВНЛ в качестве инструментов стратификации пациенток, показана необходимость дифференцированного подхода к ведению пациенток с учётом онкогинекологического анамнеза и особенностей проведённого противоопухолевого лечения.

Особую практическую ценность результаты работы представляют для пациенток после химио- и лучевой терапии, у которых формируются наиболее тяжёлые клинические формы заболевания и ограничены возможности применения стандартных методов терапии. Работа носит выраженный междисциплинарный характер, выполнена на стыке акушерства и гинекологии, онкологии и клинической иммунологии, и имеет чёткую практическую направленность.

Соответствие диссертации паспорту специальностей

Изложенные в диссертации научные положения соответствуют паспорту научной специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология согласно пунктам 1 (Исследования по изучению эпидемиологии, этиологии, патогенеза гинекологических заболеваний), 4 (Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний), 5 (Экспериментальная и клиническая разработка методов оздоровления женщины в различные периоды жизни, вне и во время беременности и внедрение их в клиническую практику), 6 (Оптимизация диспансеризации беременных и гинекологических больных). Кроме того, диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия согласно пунктам 2 (Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук) и 10 (Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования Гридасовой О. С. опубликовано 8 работ, в том числе 5 оригинальных научных статей в изданиях, индексируемых в российских и международных наукометрических базах данных и 3 иные публикации по теме диссертационного исследования.

Структура и содержание диссертации

Диссертационная работа Гридасовой Ольги Сергеевны построена в соответствии с общепринятыми требованиями к научно-квалификационным исследованиям и изложена на 126 страницах машинописного текста. Работа включает введение, обзор литературы, раздел «Материалы и методы исследования», главы, посвящённые результатам собственных исследований и их

обсуждению, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и библиографический список. Диссертация иллюстрирована 19 таблицами и 16 рисунками, что способствует наглядному представлению полученных данных.

Во введении автором обоснована актуальность темы исследования, подчеркнута высокая распространённость вульвовагинальной атрофии и её значимое влияние на качество жизни пациенток, особенно женщин с онкогинекологическим анамнезом. Чётко сформулированы цель и задачи исследования, отражены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, положения, выносимые на защиту, а также представлены сведения об апробации результатов.

Первая глава диссертации посвящена анализу современных данных литературы по проблеме вульвовагинальной атрофии. Автором рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиологии и патогенеза данного состояния, включая роль гормонального дефицита, воспалительных процессов и изменений микроокружения тканей. Особое внимание уделено современным представлениям о вовлечении врождённого иммунитета, нейтрофильных внеклеточных ловушек, ангиогенных факторов, а также влиянию микробиоты и витамина D. Значимым является выделение особенностей ВВА у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями, что обосновывает необходимость проведения сравнительного исследования различных клинических групп.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» представлено подробное описание дизайна исследования. Работа выполнена как наблюдательное сравнительное исследование с поперечным дизайном и проспективным сбором клинических данных и биологического материала. Сформированы пять клинических групп, включающие пациенток с ВВА после различных видов противоопухолевого лечения, а также женщин без онкологического анамнеза и контрольную группу. Такой подход позволил провести комплексную оценку клинических проявлений и патогенетических

особенностей заболевания.

В данной главе подробно описаны критерии включения и исключения, что обеспечивает методическую корректность исследования. Клиническая оценка включала анализ жалоб, данных анамнеза, результатов гинекологического осмотра, определение рН влагалища и индекса здоровья влагалища. Особое внимание уделено лабораторному этапу, включающему определение маркеров нейтрофильной активации (миелопероксидаза, цитруллинированный гистон H3, катепсин G), компонентов системы комплемента, провоспалительных цитокинов и факторов ангиогенеза. Подробно описаны преаналитические условия, что повышает достоверность полученных результатов.

Третья глава «Результаты собственных исследований» диссертации содержит результаты собственных исследований и представляет собой наиболее информативную часть работы. В ней последовательно изложены клинικο-демографические характеристики обследованных групп, что позволило подтвердить их сопоставимость по основным параметрам и обеспечить корректность межгруппового анализа. Автором детально проанализированы клинические проявления ВВА, включая жалобы на сухость, жжение, диспареунию, контактное кровомазание и дизурические расстройства, а также объективные признаки атрофических изменений слизистой оболочки влагалища. Показано, что выраженность клинической симптоматики и структурных изменений слизистой оболочки варьирует в зависимости от характера предшествующего лечения, достигая максимальных значений у пациенток после химио- и лучевой терапии. Проведена оценка состояния вагинальной среды с использованием показателей рН и индекса здоровья влагалища, что позволило объективизировать степень выраженности атрофических изменений. На основании интегральной клинической оценки автором продемонстрирован градиент нарастания тяжести ВВА — от контрольной группы к пациенткам с онкогинекологическим анамнезом, особенно после комбинированного противоопухолевого лечения.

Особое значение имеют результаты лабораторного этапа исследования. Автором установлено, что у пациенток с ВВА отмечается повышение уровней маркеров нейтрофильных внеклеточных ловушек (миелопероксидазы, цитруллинированного гистона НЗ, катепсина G), сопровождающееся увеличением концентрации провоспалительных цитокинов и изменениями ангиогенного профиля. Наиболее выраженные иммуновоспалительные и ангиогенные нарушения выявлены у пациенток после химиолучевой терапии. Корреляционный анализ продемонстрировал наличие статистически значимых взаимосвязей между клиническими показателями (индекс здоровья влагалища, вагинальный pH, выраженность симптомов) и лабораторными маркерами, что подтверждает их патогенетическую роль в формировании и прогрессировании ВВА.

В четвёртой главе представлено обсуждение полученных результатов. Автор проводит их патогенетическую интерпретацию, сопоставляет с данными литературы и формирует представление о различных клинических фенотипах ВВА. Особое внимание уделено роли иммуновоспалительных механизмов, системы комплемента, ангиогенеза и нейтрофильных внеклеточных ловушек в формировании заболевания. Существенным результатом является предложенная интегральная модель патогенеза ВВА, отражающая многофакторный характер данного состояния.

В заключении обобщены основные результаты исследования. Выводы логично вытекают из представленных данных, соответствуют поставленным задачам и отражают основные положения диссертации. Практические рекомендации имеют прикладную направленность и могут быть использованы в клинической практике.

В целом диссертационная работа отличается логичностью построения, последовательностью изложения материала и внутренней завершённостью. Представленные главы взаимосвязаны и подчинены единой научной концепции.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата в полной мере соответствует материалам диссертационного исследования и требованиям ГОСТ Р7.0.11-2011. В автореферате последовательно отражены актуальность выбранной темы, цель и задачи исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Представлены основные положения, выносимые на защиту, сведения об апробации результатов и личном вкладе автора. Изложены материалы и методы исследования, обобщены ключевые результаты, обоснована их достоверность, сформулированы выводы и практические рекомендации. Кроме того, в автореферате приведён перечень публикаций автора по теме диссертации и список используемых сокращений.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа Гридасовой Ольги Сергеевны выполнена в соответствии с требованиями ГОСТ Р7.0.11-2011 и с действующими требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям, и характеризуется высоким уровнем научной и методической проработки. Структура диссертации логична, последовательна и обеспечивает целостное восприятие материала. Изложение результатов носит системный характер, главы взаимосвязаны между собой и подчинены единой цели исследования. Полученные данные основаны на достаточном объёме клинического материала, корректно обработаны с использованием адекватных статистических методов, что обеспечивает их достоверность и воспроизводимость.

К основным достоинствам работы следует отнести продуманный дизайн исследования, комплексный клинико-лабораторный подход, использование маркеров, отражающих ключевые звенья патогенеза, наличие интегральной оценки тяжести ВВА, клиническую направленность результатов.

В качестве замечания можно отметить, что представляется целесообразным

дальнейшее развитие предложенной интегральной модели с оценкой ее прогностической эффективности в динамических исследованиях. Указанное замечание носит перспективный характер и не снижает общей высокой оценки работы.

Заключение

Диссертационная работа Гридасовой Ольги Сергеевны на тему «Клиническое значение определения нейтрофильных внеклеточных ловушек, провоспалительных цитокинов и маркеров ангиогенеза у женщин с вульвовагинальной атрофией и гинекологическим раком в анамнезе», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки), является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методологическом и клиническом уровне.

В диссертации на основе комплексного клинико-лабораторного исследования с использованием современных методов диагностики получены новые научные данные, расширяющие представления о патогенезе ВВА, в том числе у пациенток с онкогинекологическим анамнезом. Автором выявлены клинико-лабораторные особенности различных фенотипов заболевания, установлена роль NETs, провоспалительных цитокинов и нарушений ангиогенеза в формировании патологических изменений слизистой оболочки урогенитального тракта, а также обоснована целесообразность их использования в диагностике и стратификации пациенток. Полученные результаты имеют существенное значение для развития акушерства и гинекологии и смежных дисциплин, углубляют современные представления о механизмах формирования ВВА и создают предпосылки для разработки персонализированных подходов к ведению данной категории пациенток.

По своей актуальности, объёму выполненных исследований, уровню научной новизны, теоретической и практической значимости диссертационная

работа Гридасовой Ольги Сергеевны полностью соответствует требованиям пункта 16 Положения о присуждении учёных степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утверждённого приказом ректора №0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утверждёнными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г. и приказом Сеченовского Университета № 0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук.

Автор диссертационной работы Гридасова Ольга Сергеевна заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Официальный оппонент

Заведующий отделом

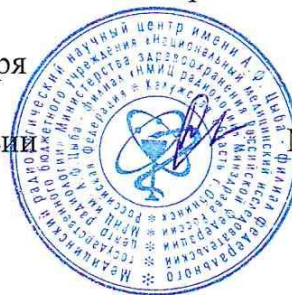
медицинской реабилитации и восстановительных технологий МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент



Л.С. Мкртчян

Подпись доктора медицинских наук Мкртчян Лианы Сирекановны «заверяю»:

Исполняющий обязанности Ученого секретаря МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



М.В. Денисенко

«26» мая 2026 г.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес организации: 249031, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4
Тел.: +7(484) 399-31-30 E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru