

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу
Нагорного Сергея Николаевича на тему: «Молекулярно-биологические
и клиничко-диагностические особенности лейомиомы матки у женщин
репродуктивного возраста», представленную на соискание учёной
степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 –
акушерство и гинекология**

Актуальность темы исследования

Патогенез лейомиомы матки в течение последних десятилетий является предметом пристального изучения. Интерес исследователей к этой проблеме не случаен. В современном мире отмечена тенденция к увеличению распространенности данного гинекологического заболевания, в том числе у женщин фертильного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

Одним из доступных методов диагностики опухоли является МРТ-исследование, которое позволяет выявить различные типы миоматозных узлов, их количество и локализацию, что важно для выбора тактики ведения пациенток.

До сих пор не существует единого представления о патогенезе лейомиомы матки. Согласно многочисленным литературным данным, формирование и рост опухоли происходит за счет усиленной клеточной пролиферации. Однако механизмы регуляции данного типа роста миоматозного узла нуждаются в изучении. Ряд проведенных ранее исследований доказал участие клеток иммунной системы в патогенезе опухолевого роста. Особого внимания заслуживает вопрос о роли и дифференцировке эндометриальных макрофагов, а также вырабатываемых ими цитокинов в механизмах регуляции роста миоматозных узлов.

Актуальным является вопрос медикаментозного лечения пациенток с данной патологией. В последние годы изучается возможность использования

селективных модуляторов рецепторов прогестерона в терапии лейомиомы матки. Однако необходимо разрабатывать дифференцированные критерии использования препаратов данной группы с учетом комплексного инструментального и иммунологического исследований пациенток с данным гинекологическим заболеванием.

Все это определяет несомненную актуальность темы диссертационной работы Нагорного С. Н., в которой изучен патогенез лейомиомы матки и научно обоснован персонифицированный подход к лечению заболевания.

Новизна исследования и достоверность полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Новизна проведенного исследования несомненна. Автором уточнены механизмы патогенеза лейомиомы матки с учетом регуляции клеточной пролиферации и апоптотической активности лейомиоцитов.

Установлена значимость диагностики типа лейомиомы при помощи МРТ-исследования. Впервые выявлено наличие ассоциации МРТ-картины миоматозных узлов с процессами регуляции пролиферации и апоптоза в ткани опухоли.

Автором диссертационного исследования впервые показана особенность дифференцировки эндометриальных макрофагов. Установлено, что наличие лейомиомы матки сопровождается увеличением пула «промежуточных» CD14+CD16+ макрофагов, инвазирующих эндометрий в проекции доминантного миоматозного узла.

На основании выполненной диссертационной работы впервые установлено, что в миоматозных узлах с признаками преобладания компонентов внеклеточного матрикса над клеточным компонентом опухоли (низкий сигнал на T2ВИ) по данным МРТ-исследования, имеет место повышенный синтез TGF β 1 и TGF β 3. Также выявлено, что миоматозные узлы с признаками дегенеративных изменений обладают низкой рецептивностью к прогестерону.

Диссертантом впервые показано, что проведение МРТ-исследования у пациенток с лейомиомой матки перед плановым оперативным вмешательством позволяет оценить эффективность применения предоперационного назначения селективного модулятора прогестероновых рецепторов улипристала ацетата в зависимости от типа опухоли.

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

Достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнения. Выбранные автором методологические подходы полностью отвечают цели и задачам исследования. Работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Объем материала, вошедшего в исследование, а также использованные в работе методы статистической обработки обеспечили высокую достоверность полученных результатов. Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам, достоверны. Выводы, сделанные на основании результатов собственных исследований диссертанта, обоснованы, соответствуют поставленным задачам, полностью отражают основные положения диссертации. Практические рекомендации конкретны и представляют бесспорный интерес для практических врачей акушеров-гинекологов.

Значимость для науки и практики полученных результатов исследования

Автором были уточнены факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста. Расширены представления о регуляции одного из механизмов роста миоматозных узлов, обусловленного пролиферацией клеток.

На основании полученных данных автором показана ассоциация МРТ-картины различных миоматозных узлов и процессов, происходящих в ткани

опухоли, а также обоснована персонифицированная медикаментозной терапии заболевания селективными модуляторами рецепторов прогестерона.

Апробация и внедрение результатов диссертационной работы в практику

Апробация работы и внедрение ее результатов в практику отвечают требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Материалы диссертации используются в работе гинекологической клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, а также в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, в учебном процессе кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России. Основные результаты исследования по теме диссертации докладывались и обсуждались на различных конгрессах и симпозиумах, в том числе с международным участием.

Личный вклад автора

Автором проводился отбор пациенток в исследуемые группы, согласно критериям включения и исключения, проводилась беседа с женщинами с целью получения информированного согласия на участие в исследовании, выполнялся сбор жалоб и анамнеза, заполнялись карты обследования, проводилось МРТ-исследование органов малого таза и лечение. Полученные данные были статистически обработаны, проанализированы, результаты описаны. Автор сформулировал основные положения, выводы и практические рекомендации.

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа изложена на 143 страницах машинописного текста, написана в классическом стиле, содержит введение, обзор литературы, главу материалы и методы, 4 главы собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации. Список

литературы включает 260 источников, в том числе 78 отечественных и 182 зарубежных. Работа иллюстрирована 36 таблицами и 15 рисунками.

В главе «Обзор литературы» автором полноценно представлена проблема лейомиомы матки с привлечением достаточного количества отечественной и зарубежной научной литературы. Подробно освещены современные представления о патогенезе данного заболевания, клинических проявлениях, диагностике и лечении лейомиомы матки.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны принципы формирования групп исследования, охарактеризованы использованные диссертантом клинико-инструментальные и лабораторные методы исследования.

В третьей главе диссертационного исследования дана подробная клиническая характеристика пациенток основных клинических групп наблюдения и детальное описание МРТ-картины миоматозных узлов.

Наиболее интересными представляются несколько глав, посвящённых результатам собственных исследований. Автором проанализированы особенности экспрессии молекулярно-генетических маркеров, связанных с процессами пролиферации и апоптоза в ткани лейомиомы матки. Представлены данные, характеризующие особенность дифференцировки эндометриальных макрофагов и содержания вырабатываемых ими цитокинов. Научно обоснован персонифицированный подход к применению селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для терапии лейомиомы матки.

Обсуждение результатов написано лаконично, с учетом современного состояния вопроса. Список литературы и оформление диссертации соответствуют требованиям, предъявляемым к диссертациям ВАК.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам. Диссертация написана хорошим литературным языком, прекрасно проиллюстрирована.

По материалам диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 5 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов,

рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

Автореферат полностью и последовательно отражает основные положения диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Диссертационная работа Нагорного С. Н. представляет собой законченное научное исследование. Принципиальных замечаний к работе нет.

Однако при изучении диссертационного исследования возникли следующие вопросы, которые несколько не уменьшают значение диссертационного исследования, а только подчеркивают интерес к данной работе:

1. Существуют ли критерии ультразвуковой диагностики на основании которых возможно предположить тип миоматозного узла, ассоциированный с его клеточным составом?
2. Существуют ли данные об эффективности применения лекарственных препаратов, используемых в качестве моно- или комбинированной терапии миомы матки в зависимости от его клеточного типа?
3. Какие с Вашей точки зрения препараты могут быть перспективными для усиления регресса миоматозного узла в составе комбинированной терапии с селективными модуляторами прогестероновых рецепторов?

Заключение

Диссертационная работа Нагорного Сергея Николаевича на тему «Молекулярно-биологические и клинко-диагностические особенности лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны и доктора биологических наук Анциферовой Юлии Станиславовны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором

исследований содержится решение актуальной научной задачи - изучение патогенеза лейомиомы матки и обоснование персонифицированного подхода к применению селективных модуляторов прогестероновых рецепторов для повышения эффективности терапии заболевания, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменениями от 01.10.2018 г. №1168), предъявляемым к диссертациям, представленным на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор, Нагорный Сергей Николаевич, заслуживает присуждения искомой степени по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекологии.

Официальный оппонент:

Профессор РАН, доктор медицинских наук
(14.01.01 – акушерство и гинекология),
профессор, руководитель отдела
гинекологии и эндокринологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»

Ярмолинская Мария Игоревна

199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3
Тел: +7 (812) 328-98-89
E-mail: iagmail@ott.ru
Web-сайт: <https://ott.ru>

Подпись профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской М.И. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательский
институт акушерства, гинекологии и
репродуктологии имени Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук



Капустин Роман Викторович

«27» мая 2021 г.