

## **ОТЗЫВ**

на диссертационную работу Воскресенской Дарьи Леонидовны на тему: «Участие клеток макрофагального ряда в патогенезе лейомиомы матки и обоснование применения ретиноевой кислоты для лечения женщин с данной патологией», 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 современных условиях отмечена тенденция к увеличению распространенности данного гинекологического заболевания, в том числе у женщин фертильного возраста с нереализованной репродуктивной функцией.

До сих пор нет единого представления о механизмах роста миоматозного узла. Согласно литературным данным, усиленный рост лейомиомы может быть обусловлен не только активной клеточной пролиферацией, но и чрезмерным накоплением компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в частности коллагена. Однако механизмы регуляции роста миоматозного узла за счет усиленной выработки компонентов экстрацеллюлярного матрикса до конца не изучены. Ряд проведенных исследований доказал участие клеток иммунной системы в патогенезе опухолевого роста. Особого внимания заслуживает вопрос о роли эндометриальных макрофагов и вырабатываемых ими многочисленных факторов роста в механизмах регуляции роста миоматозных узлов. Нет данных об особенностях дифференцировки клеток макрофагального ряда, связанных с активным синтезом коллагена в ткани миоматозного узла. Мало данных об одном из важнейших факторов роста – активине А, участвующем в процессе фиброза.

Немаловажным аспектом с практической точки зрения является вопрос разработки патогенетически обоснованного медикаментозного лечения пациенток с данной патологией.

Все это определяет несомненную актуальность темы диссертационной работы Воскресенской Д.Л., в которой изучен один из механизмов роста миоматозного узла, обусловленный активным накоплением коллагена, и научно обоснована возможность использования ретиноевой кислоты для лечения лейомиомы матки.

### **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и рекомендаций, изложенных 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.

### **Научная новизна и теоретическая значимость исследования**

Новизна проведенного исследования несомненна. Автором впервые выявлено, что повышение альтернативно активированных макрофагов эндометрия, расположенного в проекции миоматозного узла, и увеличение синтеза активина А способствуют активной выработке коллагена I типа в лейомиоцитах. Установлено, что продукция активина А – фактора роста, участвующего в процессе фиброза, различается на уровне эндометрия и уровне периферической крови. Так, у пациенток с лейомиомой матки

снижена продукция активина А альтернативно активированными моноцитами, тогда как продукция активина А альтернативно активированными эндометриальными макрофагами усилена.

Диссертантом впервые предложено прогнозировать увеличение размеров лейомиомы матки по определению в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36+ и CD204+, на что получены соответствующие патенты на изобретения.

Воскресенской Д.Л. дано научное обоснование возможности использования ретиноевой кислоты в лечении лейомиомы матки за счет ее влияния на один из механизмов роста опухоли, обусловленный усиленным синтезом коллагена и повышенной выработкой активина А.

#### **Научно-практическая значимость полученных результатов**

Автором были уточнены факторы риска развития лейомиомы матки у женщин позднего репродуктивного возраста. Расширены представления о регуляции одного из механизмов роста миоматозных узлов. Автором получены патенты на два изобретения по способам прогнозирования увеличения размеров лейомиомы матки. Сущность способов заключается в определении содержания в эндометрии, локализованном в проекции миоматозного узла, макрофагов с фенотипами CD36+ и CD204+, при их значении менее 22% и 20% соответственно у женщины прогнозируется рост лейомиомы в течение одного года наблюдения. Простота применения, сравнительно невысокая стоимость и высокая точность методов позволяют рекомендовать эти способы к широкому внедрению в практику работы гинекологических клиник.

#### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, клинической характеристике обследованных пациенток, главы

результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

В главе «Обзор литературы» диссертантом подробно освещена проблема лейомиомы матки с привлечением достаточного количества отечественной и зарубежной научной литературы. Подробно освещены современные представления о механизмах патогенеза данного заболевания, клинических проявлениях, диагностике и способах лечения лейомиомы матки.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны принципы формирования групп исследования, охарактеризованы использованные автором методы исследования.

В третьей главе дана подробная клиническая характеристика пациенток основных клинических групп наблюдения, а также уточнены факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста.

Наиболее интересным представляется раздел, посвящённый собственным исследованиям. В этой главе приведены и проанализированы исследуемые показатели у обследованных женщин. Автором определены особенности содержания альтернативно активированных моноцитов и макрофагов у пациенток с лейомиомой матки. Проанализированы особенности синтеза активина А клетками макрофагального ряда у пациенток с различными клиническими вариантами лейомиомы матки. Представлены данные, характеризующие особенность синтеза коллагена I типа в миоматозных узлах. Научно обоснована возможность применения ретиноевой кислоты в качестве медикаментозного средства для терапии лейомиомы матки.

Обсуждение результатов написано лаконично, с учетом современного состояния вопроса.

Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленной цели и задачам.

По материалам диссертации опубликовано 23 печатные работы, из них 8 в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций.

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

Диссертационная работа Воскресенской Д.Л. представляет собой законченное научное исследование. Принципиальных замечаний к работе нет. В то же время в ходе знакомства с диссертацией возник ряд вопросов, которые хотелось бы вынести на обсуждение:

1. Автором показано действие различных концентраций ретиноевой кислоты на синтез коллагена и активина А. Какая из трех Вами выбранных концентраций препарата в перерасчете соответствует средней терапевтической дозировке, которую можно было бы принимать пациенткам?

2. Как изменится тактика ведения пациенток, если по результатам исследования предложенных Вами патентов станет очевидным риск роста лейомиомы матки?

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Диссертационная работа Воскресенской Дарьи Леонидовны на тему «Участие клеток макрофагального ряда в патогенезе лейомиомы матки и обоснование применения ретиноевой кислоты для лечения женщин с данной патологией», выполненная под руководством доктора медицинских наук, профессора Малышкиной Анны Ивановны и доктора медицинских наук, профессора Сотниковой Натальи Юрьевны, представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи по изучению механизма роста лейомиомы матки, обусловленного активной

выработкой коллагена, разработке новых способов прогнозирования роста лейомиомы матки и научному обоснованию возможности применения ретиноевой кислоты в качестве препарата для лечения данного заболевания, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и соответствует требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней» утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (с изменением от 28.08.2017г. № 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор Воскресенская Дарья Леонидовна достойна степени кандидата наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.

#### **Официальный оппонент**

Профессор кафедры акушерства  
и гинекологии №1 ИКМ ФГАОУ ВО Первый  
МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
доктор медицинских наук, профессор  
14.01.01 – акушерство и гинекология



Унанян Ара Леонидович

Подпись д.м.н., профессора Унаняна А.Л. заверяю

Учёный секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ  
им. И.М. Сеченова Минздрава России

д.м.н., профессор



\* Воскресенская Ольга Николаевна



119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2,

E-mail: rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru

Телефон: 8 (495) 609-14-00

21.10.2020г.