

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

**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 к защите в диссертационный совет Д208.028.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – Акушерство и гинекология.**

### **Актуальность темы исследования**

Миома матки (ММ) – одно из наиболее распространённых гинекологических заболеваний невоспалительного генеза. При этом значимость воспалительного процесса в формировании и росте миоматозных узлов (МУ) в настоящее время активно исследуется.

Частота встречаемости ММ, по данным разных авторов, колеблется в очень большом диапазоне. Главный акушер-гинеколог МЗ РФ Л.В. Адамян считает, что ММ диагностируется у 30-35% женщин репродуктивного возраста. Ряд авторов пишет, что ММ встречается у 70% женщин. При этом в возрасте моложе 30 лет данное заболевание отмечается у 3,3-7,8% женщин, в возрасте 32-39 лет – уже у 45-50% и более старшем возрасте – у 45-70% женщин, т.е. 50% и более выявляемости ММ приходится на репродуктивный период жизни женщины.

Несмотря на то, что клинические проявления ММ отмечаются только в 20-50% случаев, она, несомненно, снижает качество жизни женщин. Не вызывает сомнения, что она может негативно влиять на репродуктивную функцию женщин, нарушая процессы миграции сперматозоидов, транспорт эмбриона, имплантацию и вынашивание беременности.

В последнее время считается доказанным, что ММ имеет моноклональный характер, т.е. растёт из одной мутировавшей клетки или одного клона клеток, что характерно для опухолей. И, хотя не все авторы

согласны с данной точкой зрения, появился даже термин для обозначения данного процесса – клональная экспансия. Это, однако, не упрощает наших представлений о патогенезе заболевания. Накапливается всё больше указаний на то, что контроль пролиферации клеток в МУ осуществляется совместно эстрадиолом и прогестероном. Цитологические характеристики собственно миоматозных клеток весьма разнообразны, а временами даже противоречивы. Создаётся впечатление, что однозначного ответа на вопрос: что такое миома матки? – на сегодняшний день не существует. Похоже, ММ может быть и следствием генетических нарушений, и гормонального происхождения, и возникать в результате каких-либо внутриутробных нарушений. Совершенно очевидно, что ни один из сценариев патогенеза ММ не может быть реализован без непосредственного и активного участия иммунной системы в целом, и её «передового отряда» – макрофагов.

Лечение больных с ММ должно быть персонифицировано. При этом в репродуктивном возрасте приоритетными являются направления и методики, направленные на сохранение менструальной и репродуктивной функций женщин.

В связи с этим, диссертационная работа Воскресенской Д.Л., посвященная изучению механизма роста миомы, обусловленного активным накоплением коллагена, научному обоснованию возможности применения ретиноевой кислоты для лечения пациенток с данным заболеванием, является актуальной и имеет несомненную значимость.

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

Сформулированные в диссертации научные положения, выводы и рекомендации опираются на глубоко и всесторонне проведенный анализ данных обследования 137 женщин, подразделённых на 2 группы: 102 пациентки с ММ репродуктивного возраста и 35 здоровых фертильных женщин без пролиферативных гинекологических заболеваний. Объем проведенных исследований достаточен для получения объективных и

достоверных результатов. В работе использованы современные методы иммунологического исследования, такие как многоцветная проточная цитометрия, культуральный метод. Достоверность полученных результатов подтверждается также использованием современных компьютерных программ прикладного статистического анализа («Statistica 6.0.», «MicrosoftOffice 2010», «MedCalc» и «OpenEpi»). Были рассчитаны относительные риски, проведен ROC-анализ.

Положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам и являются научно обоснованными. Выводы работы полностью вытекают из приведенных в диссертации результатов и согласуются с целью и задачами исследования.

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

Новизна выполненного исследования не вызывает сомнений. Автором изучен один из механизмов роста миомы матки, обусловленный активной продукцией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в частности, коллагена. Так, впервые выявлено, что повышение альтернативно активированных эндометриальных макрофагов, расположенных в проекции миоматозного узла, и увеличение синтеза активина А способствуют активной выработке коллагена I типа в ткани миоматозного узла. Установлено, что продукция активина А – фактора роста, участвующего в процессе фиброза, различается на местном уровне (эндометрий) и системном уровне (периферическая кровь): у пациенток с миомой матки снижена продукция активина А альтернативно активированными моноцитами, при этом продукция активина А альтернативно активированными макрофагами эндометрия усилена.

Воскресенской Д.Л. впервые предложено прогнозировать увеличение размеров миомы матки по определению в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, альтернативно активированных макрофагов с фенотипами CD36<sup>+</sup> и CD204<sup>+</sup>, на что получены соответствующие патенты на изобретения.

Диссертантом дано научное обоснование возможности применения ретиноевой кислоты в лечении пациенток миомы матки за счет ее влияния на изучаемый механизм роста, обусловленный усиленным синтезом коллагена и повышенной выработкой активина А.

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

Проведенное диссертационное исследование представляет научно-практическую ценность. Автором расширены представления о регуляции механизма роста миомы матки, обусловленного накоплением одного из компонентов экстрацеллюлярного матрикса – коллагена. На основании полученных данных Воскресенской Д.Л. разработаны новые способы прогнозирования увеличения размеров миомы матки, на что получены соответствующие патенты.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа Воскресенской Д.Л. построена по традиционному плану. Состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, главы с клинической характеристикой обследованных пациенток, главы результатов собственных исследований, обсуждения, выводов и практических рекомендаций. Во всех фрагментах работы проведен полноценный анализ фактического материала, сделаны исчерпывающие заключения. Выводы выполненного исследования являются достоверными и обоснованными. Диссертация хорошо оформлена, содержит информативные таблицы и наглядные рисунки. Материалы исследования широко апробированы на конференциях различного уровня.

Полнота публикаций работы – 23, из них 8 печатных работ в рецензируемых журналах, включенных в перечень журналов, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Автореферат дает полное представление об основных положениях диссертации, оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями.

Диссертационная работа Воскресенской Д.Л. представляет собой законченное научное исследование. Принципиальных замечаний по работе нет. Однако хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Чем, с Вашей точки зрения, обусловлен повышенный риск развития ММ у женщин с частыми ОРВИ в анамнезе?

2. Чем объясняется повышенное содержание альтернативно активированных макрофагов с фенотипом CD36+ и усиление ими синтеза активина А в эндометрии именно в проекции миоматозного узла?

3. Почему при полученных Вами свидетельствах несомненной эффективности ретиноевой кислоты Вы не стали рекомендовать её для лечения пациенток с ММ?

Эти вопросы не касаются основных положений, изложенных в диссертации, а вызваны теоретическим интересом к проблеме ММ и её лечению и ни коим образом не снижают высокой положительной оценки работы.

### **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», 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 регуляции механизма роста миомы матки за счет активной выработки коллагена, разработке новых способов прогнозирования увеличения размеров миомы матки и научному обоснованию возможности использования ретиноевой кислоты в качестве препарата для лечения пациенток с данной патологией, что имеет важное 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 изменением от 28.08.2017г. № 1024), представленным 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, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ

им. И.П. Павлова Минздрава России

197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8,

E-mail: info@lspbgmu.ru

Телефон: 8 (812) 338-78-95

доктор медицинских наук, профессор

14.01.01 – Акушерство и гинекология

Лицде Виктор Анатольевич

*05.10.20.*

