

## ОТЗЫВ

официального оппонента профессора кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, доктора медицинских наук, профессора Татаровой Нины Александровны, на диссертацию Томай Людмилы Руслановны, на тему: «Значение модификации протеинового профиля сыворотки крови и перитонеальной жидкости в патогенезе наружного генитального эндометриоза и диагностике его стадий», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, по специальности 14.01.01.

### **Актуальность выполненного исследования**

На сегодняшний день эндометриоз обосновано признан самым распространенным и тяжелым заболеванием женщин репродуктивного возраста, отрицательно влияющим на общее состояние, работоспособность и качество жизни больных. Сложность и многофакторность этого заболевания, недостаточная изученность его патогенеза обуславливают отсутствие единого подхода к ранней диагностике и лечению эндометриоза. В связи с этим необходимость поиска новых информативных маркеров для своевременной диагностики эндометриоза стала приоритетным направлением исследований в этой области.

В последние годы инновационным и перспективным направлением при разработке способов диагностики различных патологических состояний является использование протеомного анализа, который может дать принципиально новую информацию о ключевых аспектах формирования и развития эндометриоза, что позволит выдвигать аргументированные предположения о значении конкретных белков в качестве маркеров данного заболевания.

В настоящее время интерес к изучению перитонеальной жидкости значительно возрос, что обусловлено исключительной ролью этой среды в формировании и развитии эндометриоидных гетеротопий. Становится все более очевидной перспективность поиска в перитонеальной жидкости специфических белков-маркеров эндометриоза с применением протеомного анализа.

В связи с вышеизложенным, **актуальность** выбранного направления исследований не вызывает сомнения.

**Цель** исследования сформулирована четко и заключается в выявлении новых молекулярных аспектов патогенеза наружного генитального эндометриоза и оптимизации диагностики его стадий.



Диссертант использовал для анализа протеомного спектра перитонеальной жидкости весьма трудоемкий подход, включающий высокоразрешающий двумерный электрофорез и времяпролетную масс-спектрометрию с последующим анализом полученных результатов методами биоинформатики. Выбранный автором методический подход позволил получить данные, отличающиеся существенной новизной и представляющие как теоретический, так и практический интерес.

### **Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

Научная новизна работы Томай Л.Р. определяется, прежде всего, тем, что впервые получены данные об особенностях модификации протеомного спектра перитонеальной жидкости при эндометриозе, а также оценено содержание выявленных белков отличия, появляющихся при изучаемой патологии (аполипопротеина А-IV, ГСПГ, компонента С3 и С4b), в перитонеальной жидкости и сыворотке крови. Автором установлены принципиально новые закономерности взаимоотношений белков отличия и клеточных регуляторов при эндометриозе в зависимости от стадии заболевания. Кроме того, с новых позиций с учетом изученных показателей рассмотрен механизм участия апоптоза в прогрессировании наружного генитального эндометриоза.

Достоверность основных результатов и выводов диссертации Томай Л.Р. не вызывает сомнений. Представленные в работе материалы репрезентативны, они основаны на достаточной для статистического анализа выборки: в исследование были включены 88 пациенток репродуктивного возраста, из них 58 пациенток с наружным генитальным эндометриозом и 30 женщин без эндометриоза. Работа выполнена с использованием современных информативных методов, адекватных поставленным задачам. Все это в сочетании с правильностью постановки и проведения исследований, статистической обработкой и глубоким анализом полученных данных свидетельствует об обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации.

### **Значимость для науки и практики результатов диссертации, возможные конкретные пути их использования**

Установление особенностей протеомного профиля перитонеальной жидкости при эндометриозе имеет фундаментальное значение, углубляя существующие представления о механизмах нарушения молекулярных процессов при этой патологии.



Наряду с важным научно-теоретическим значением работа представляет и большой практический интерес. На основании полученных с помощью протеомных технологий результатов автор выявил специфические белки-маркеры эндометриоза и оценил их количественно методом иммуноферментного анализа, что позволит проводить их определение более простым и приемлемым в медицинских учреждениях методом. Выявленные белки имеют реальную перспективу внедрения в медицинскую практику для малоинвазивной диагностики данного заболевания. Важным практическим итогом явилась разработка диагностических критериев, составивших основу для создания изобретений диагностики наружного генитального эндометриоза и его ранних стадий (патент № 2526823 от 05.08.13 и патент № 2571291 от 15.08.2014).

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертация построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 6 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя, включающего 73 отечественных и 187 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 38 таблицами и 43 рисунками. Цитируемые источники литературы, за исключением основополагающих трудов, в основном датируются последними годами.

Во введении к работе автор четко формулирует цель и задачи исследования, обосновывает его актуальность, новизну, теоретическую и практическую значимость полученных результатов.

Обзор литературы, состоит из 3-х разделов и включает современные представления об этиологии и патогенезе эндометриоза, данные о протеомном анализе, его модификациях и применении в биомедицинских исследованиях, вопросы об изученности белкового спектра перитонеальной жидкости. Знакомство с указанным разделом работы, в котором использовано достаточно большое количество современной литературы, позволяет заключить, что автор – квалифицированный исследователь, весьма хорошо знающий изучаемую проблему.

Глава 2 содержит сведения об общей клинической характеристике групп обследуемых женщин, объеме и методах исследования. Дается подробное описание использованных методов, с помощью которых достигнуты поставленные цель и задачи, что позволяет легко их воспроизвести.

В 3-й главе, автором представлен собственный практический материал, который весьма удачно систематизирован и изложен. Полученные результаты исследований подвергнуты тщательному анализу и адекватной статистической



обработке. Описание результатов собственных исследований сопровождается детальным обсуждением полученных данных с привлечением информативных литературных материалов о регуляторных функциях, появляющихся или, напротив, исчезающих белков, что позволяет оценить их роль в патогенезе эндометриоза и существенно расширить представления о молекулярных механизмах его развития. Интерпретация полученных данных, приводимая по ходу изложения материала, а также в разделе «Заключение», свидетельствует о достаточно теоретической подготовке автора и не вызывает возражений.

Раздел «Заключение» подводит общий итог проделанной автором работы и еще раз позволяет оценить ее новизну, теоретическую и практическую значимость проведенного исследования.

Закрывающие работу выводы отражают основные ее положения. Анализ диссертации убеждает в том, что ее задачи полностью решены и поставленная цель достигнута. Практические рекомендации конкретны, доступны для широкого применения в гинекологической практике.

Диссертация хорошо оформлена, тщательно выверена. Текст стилистически верен.

По теме диссертации опубликовано 30 работ, 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, оформлено 2 патента. Анализ печатных работ свидетельствует о том, что основные результаты диссертационных исследований представлены в них в полном объеме. Основные положения работы неоднократно докладывались на различных научных форумах, в том числе и международного уровня.

Данные диссертации используются в практической работе гинекологического отделения ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, гинекологического отделения НУЗ "Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Главный ОАО "РЖД" г. Ростова-на-Дону, а также в учебном процессе при проведении занятий с клиническими ординаторами и аспирантами ФГБУ «РНИИАП» Минздрава России, а также на лекциях и семинарах по повышению квалификации врачей ЮФО и СКФО.

В целом диссертация Томай Л.Р. заслуживает высокой оценки. Принципиальных замечаний по работе нет. Вместе с тем, имеются вопросы дискуссионного характера:

1. При диагностике наружного генитального эндометриоза I, II стадии, какую тактику лечения вы рекомендуете пациенткам?
2. Предложенные вами программы скрининга рекомендованы только для диагностики стадий заболевания?

Содержание **автореферата** соответствует материалам диссертации и полностью отражает ее основные положения.

### **Заключение**

Таким образом, диссертационная работа Томай Людмилы Руслановны на тему: «Значение модификации протеинового профиля сыворотки крови и перитонеальной жидкости в патогенезе наружного генитального эндометриоза и диагностике его стадий», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01, является завершённой научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи современной гинекологии, а именно, уточнение молекулярных аспектов патогенеза эндометриоза и выявление информативных белков-маркеров для его диагностики, что имеет большое значение для науки и практического здравоохранения.

По актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов диссертационная работа Томай Людмилы Руслановны соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01.

### **Официальный оппонент**

профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова  
Федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
"Северо-Западный государственный  
медицинский университет имени И.И.  
Мечникова" Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,

доктор медицинских наук,  
профессор



Татарова Нина Александровна