

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Сибирской Елены Викторовны на диссертационную работу Артеменко Юлии Сергеевны «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Актуальность темы исследования. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие заболеваний или расстройств. В свете этой дефиниции репродуктивное здоровье, включая нормальный менструальный цикл, является важной и неотъемлемой частью общего здоровья женщины. Это связано с тем, что уровень репродуктивного здоровья в большинстве случаев является ключевым фактором, определяющим успешность таких процессов, как зачатие, вынашивание беременности и деторождение.

Аномальные маточные кровотечения (АМК), представляющие вариант нарушения менструального цикла, редко заканчиваются летальным исходом в развитых странах, однако оказывают негативное воздействие на физическое, социальное, эмоциональное (Dutton B. et al., 2023) и материальное благополучие женщины (Ponzo S. et al., 2022), снижая качество ее жизни.

Несмотря на значительное количество исследований, направленных на диагностику и лечение этого заболевания, частота АМК в мире остается высокой. По оценкам Национального института здравоохранения и передового опыта (NICE, 2021) и Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO, 2018), примерно у трети женщин репродуктивного возраста во всем мире в определенный момент возникают АМК.

Одним из серьезных осложнений АМК является железодефицитная анемия (ЖДА), которая встречалась у 20%-67% женщин репродуктивного возраста, страдающих АМК (Donnez J. et al. 2022). В свою очередь наличие ЖДА может усугублять симптомы АМК, создавая дополнительное бремя для

организма и увеличивая риск осложнений, в частности риск материнской заболеваемости и смертности (ВОЗ, 2019).

Тем не менее, на сегодняшний день остается много нерешенных вопросов относительно АМК, вызванных дисфункцией эндометрия (АМК-Е). В практическом контексте АМК-Е составляют около 50% всех случаев АМК (Reavey J.J. et al., 2021). Отсутствие биомаркеров АМК-Е затрудняет их диагностику и разработку эффективных методов прогнозирования и лечения.

Ожирение стало одной из главных глобальных пандемий XXI века, оказывающей значительное влияние на здоровье населения и экономику стран. В настоящее время 38 % мирового населения имеет избыточный вес или страдает ожирением (World Obesity Federation, 2023). При сохранении такой тенденции к 2025 году доля пациентов с ожирением достигнет 18% среди мужчин и 21% среди женщин, а к 2030 году избыточный вес и ожирение будут иметь до 60% жителей земного шара (ВОЗ, 2020).

В контексте патогенеза АМК - ожирение рассматривается как фактор риска гиперплазии и рака эндометрия (АМК-М), а также овуляторной дисфункции (Giannella L. et al., 2019; Orbo A. et al., 2019).

Практически не изучена роль ожирения в формировании дисфункции эндометрия, а также его влияния на процессы регенерации и восстановления эндометриальной ткани во время менструального кровотечения (Reavey J.J. et al., 2021). Предпочтение отдается персистирующей воспалительной реакции, нарушению процессов ангиогенеза и ремоделирования эндометрия (Critchley H.O.D. et al, 2020).

Стоит отметить, что несмотря на активное изучение и поиск генетических маркеров АМК и ожирения, нет четкого мнения по поводу генетической детерминированности патогенеза АМК у данной когорты пациенток.

Перспективным направлением является изучение молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров, которые могут служить предикторами риска рецидивов АМК у пациенток с ожирением.

Идентификация таких маркеров позволит персонализировать подход к ведению женщин с АМК и ожирением, и повысить эффективность проводимой терапии, а также нивелировать предпосылки к развитию вторичной ЖДА. Кроме того, углубленное понимание патогенетических механизмов рецидивирования АМК на фоне ожирения может открыть новые возможности для разработки инновационных методов лечения этого заболевания.

Степень обоснованности и достоверности полученных научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Цель исследования сформулирована четко, полноценно раскрыта в поставленных автором задачах.

Дизайн исследования интересен тем, что для ретроспективного этапа исследования была сформирована когорта из 632 пациенток, госпитализированных в гинекологический стационар с верифицированным диагнозом АМК (N92.0, N92.3) в доковидный период. В ходе настоящего этапа исследования было установлено, что АМК занимают лидирующее место в структуре причин госпитализации в гинекологический стационар, что объясняет актуальность выбранной темы. Далее когорта пациенток была разделена на группы в зависимости от наличия/отсутствия ожирения, с целью выявления особенностей структуры причин АМК у пациенток с ожирением. В ходе ретроспективного этапа проанализированы архивные клинико-анамнестические данные, а также результаты патоморфологического исследования эндометрия.

Стоит отметить, что первое место среди всех причин АМК на фоне ожирения занимала гиперплазия эндометрия, что является давно известным фактом. Но интересно то, что она встречалась в равной степени среди женщин с ожирением и нормовесных пациенток, в то время как дисфункция эндометрия значимо преобладала в группе с ожирением.

Такой подход позволил автору выявить лидирующие причины АМК у данной когорты пациенток, что в свою очередь объяснило необходимость решения поставленных соискателем задач.

Перспективный этап исследования был посвящен изучению клиничко-анамнестических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических особенностей у пациенток с АМК и ожирением и поиску предикторов рецидивов АМК на фоне ожирения, для чего вполне правомочно когорта пациенток была изменена. Результаты, полученные в перспективной части исследования, не вызывают сомнений.

Впечатляющей частью исследования и наиболее полно отражающее его научную новизну является разработанный механизм возникновения АМК и их рецидивов на фоне ожирения. Он научно обоснован и подкреплён статистическими данными, проиллюстрирован авторским рисунком и подробно изложен.

Выявленные клиничко-анамнестические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические предикторы риска рецидивов АМК не вызывают сомнений, а предложенные способы прогнозирования, лежащие в основе итогового алгоритма, предназначенного для клинициста, представляются действенными инструментами для предотвращения повторных эпизодов АМК у пациенток, страдающих ожирением.

Методы исследования, использованные в работе, современны, адекватны поставленным задачам и высокоинформативны.

Степень достоверности и обоснованности научных положений, выводов и практических рекомендаций диссертации не вызывает сомнений. Их достоверность подтверждается использованием современных методов исследования, достаточной выборкой пациенток, адекватным выбором методов статистического анализа.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки. Диссертационная работа Артеменко Юлии Сергеевны соответствует направлению научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института (МИ) РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер государственной регистрации 01.9.70 00 7346, шифр темы 317712). Исследование выполнено в рамках инициативной темы № 030145-0-

000 «Разработка методики прогнозирования и профилактики аномальных маточных кровотечений при ожирении у женщин репродуктивного возраста».

Достоверность и новизна результатов диссертации. Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций очевидна и не вызывает сомнений, так как исследование выполнено на достаточном объеме фактического материала и адекватно построенной программе. Статистический анализ и интерпретация результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

В рамках диссертационного исследования подробно описаны современные лабораторные и инструментальные методы исследования. Результаты патоморфологического и иммуногистохимического исследований получены на сертифицированном оборудовании, показана воспроизводимость результатов, использованы современные приборы и специализированные программы анализа.

Научная новизна диссертационной работы очевидна. Автором получены принципиально новые данные, которые дополняют современное понимание патогенетической роли ожирения в развитии АМК и их рецидивов. Установлено, что в основе патогенеза АМК, обусловленного дисфункцией эндометрия (АМК-Е), на фоне ожирения лежит патологическая активация неоангиогенеза и дефект гипоксического ответа в эндометрии (увеличение экспрессии эндотелиального маркера CD34+ и eNOS), а также замедление регенерации ткани эндометрия (повышение экспрессии ARID1a в железах эндометрия).

Получены приоритетные данные, подтверждающие взаимосвязь носительства полиморфных вариантов генов *eNOS T786C* и *VEGF C2578A* и риска рецидивов АМК в репродуктивном возрасте у женщин с ожирением. Углублены существующие представления об иммуногистохимических особенностях эндометрия у пациенток изучаемой когорты.

Впервые исследована экспрессия АТ-богатого интерактивного домен-содержащего белка 1a (ARID1a), а также маркеров ангиогенеза CD34+ и eNOS

в эндометрии женщин с АМК-Е на фоне ожирения и у пациенток с нормальной массой тела.

Определены клиничко-anamнестические, молекулярно-генетические и иммуногистохимические предикторы рецидивов АМК у пациенток с ожирением, на основании которых разработаны три математические модели прогнозирования риска рецидивов АМК при ожирении в репродуктивном возрасте: Модель 1 – на основании клиничко-anamнестических предикторов (диагностическая эффективность - 82,1%), Модель 2 - на основании клиничко-anamнестических и молекулярно-генетических предикторов (диагностическая эффективность - 84,5%), Модель 3 – на основании иммуногистохимических предикторов (диагностическая эффективность - 90,0%).

Значимость для науки и практики полученных результатов.

Автором существенно расширены и углублены представления о патогенезе АМК-Е у женщин с ожирением. Доказана приоритетная роль патологической активации неоангиогенеза, дефекта гипоксического ответа и нарушений регенерации эндометрия в реализации АМК и их рецидивов на фоне ожирения. Доказана взаимосвязь носительства генотипа *TC* по *eNOS T786C* и *CA* по *VEGF C2578A* с развитием рецидивов АМК у женщин с ожирением. Описаны иммуногистохимические особенности эндометрия у женщин с АМК-Е при ожирении.

Установлены патогенетически значимые взаимосвязи между клиничко-anamнестическими, молекулярно-генетическими и иммуногистохимическими параметрами пациенток, показана роль этих параметров в формировании особенностей структуры причин и манифестации рецидивов АМК у женщин с ожирением.

Научно обоснован комплексный предиктивный подход к ведению пациенток с ожирением и АМК в анамнезе, который предполагает выделение групп риска рецидивов АМК, обоснование необходимости углубленного обследования и мониторингирования риска рецидивов АМК. Практическому здравоохранению предложена персонифицированная модификация рутинного

алгоритма ведения пациенток с ожирением, имеющих в анамнезе АМК, с использованием прогностических моделей.

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику подразделения ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова» ДЗ г. Москвы, а также в учебный процесс на додипломном и последипломном этапах высшего медицинского образования на кафедре акушерства и гинекологии с курсом перинатологии и кафедре акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМО медицинского института РУДН.

Структура и оценка содержания работы. Диссертация Артеменко Юлии Сергеевны изложена на 187 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 61 таблицей и 26 рисунками. Список литературы включает 221 источник (31 - отечественных, 190 - иностранных авторов). Работа написана грамотным языком, имеет четкую структуру и логичность изложения. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и РУДН.

Во Введении обоснованы актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования. Кратко представлены методология и методы исследования. Изложены положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, описан личный вклад автора.

В Обзоре литературы сформулированы современные представления о патогенезе АМК-Е в репродуктивном периоде и роли ожирения в нем. В работе подробно описаны особенности морфофункционального состояния эндометрия у пациенток с АМК-Е. Определены перспективные направления исследования в данной области, полноценно раскрыта тема диссертации.

Вторая глава отражает методологию и методы исследования, которые

подробно описаны и воспроизводимы.

Третья глава посвящена анализу структуры причин госпитализаций в гинекологический стационар в доковидный период, с особым акцентом на роль АМК в этой структуре. Подробно рассматривается структура причин АМК у пациенток репродуктивного возраста, отмечены особенности структуры причин АМК у женщин с ожирением. В данной главе подробно отражена клиническая характеристика участниц исследования, представлены ее особенности у пациенток с АМК и ожирением в сравнении с нормовесными. Установлены клинико-анамнестические факторы, определяющие высокий риск рецидивов АМК у пациенток с ожирением.

В четвертой главе представлены результаты собственных исследований, направленных на выявление молекулярно-генетических особенностей у пациенток с АМК и ожирением. Выявленные в результате данного этапа исследования генетические факторы риска рецидивов АМК в данной когорте могут говорить о возможной генетической детерминированности патогенеза АМК на фоне ожирения.

В пятой главе представлены результаты собственных патоморфологических и иммуногистохимических исследований эндометрия у пациенток с АМК-Е. На основании данных, полученных в ходе исследования, были установлены иммуногистохимические предикторы риска рецидивов АМК у пациенток с ожирением. Оценена зависимость площади экспрессии изучаемых ИГХ маркеров с носительством одиночных нуклеотидных полиморфизмов генов, значимость которых была доказана в данной работе. Проведен анализ корреляционных связей между иммуногистохимическими особенностями эндометрия, что позволило углубить понимание патогенеза АМК-Е у изучаемой группы пациенток. На основании этих данных была разработана собственная патогенетическая концепция развития АМК-Е.

В шестой главе представлены разработка математических моделей прогноза риска рецидивов АМК при ожирении на основании полученных ранее результатов, а также научное обоснование алгоритма

дифференцированного подхода к тактике ведения пациенток с ожирением, имеющих в анамнезе АМК. Алгоритм представлен в виде рисунка, наглядно иллюстрирующего выбор действий врача акушера-гинеколога.

В Обсуждении дан подробный анализ полученных соискателем результатов в сравнении с данными других исследователей. Глава изложена в дискуссионном стиле. Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Диссертация отличается внутренним единством и завершается заключением с выводами и практическими рекомендациями, которые полностью соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Проведенный объем исследований достаточен, полученные результаты достоверны, выводы обоснованы. Практические рекомендации изложены в виде удобного алгоритма, соответствуют выводам и воспроизводимы.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Получены приоритетные данные о иммуногистохимических особенностях эндометрия при АМК-Е на фоне ожирения, которые существенно расширяют представления о патогенезе АМК-Е у женщин с ожирением. Установлены основные звенья патогенеза рецидивов АМК на фоне ожирения.

Доказана взаимосвязь между комплексом клинико-анамнестических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических факторов, увеличивающих риск рецидивов АМК.

Научно обоснован комплексный предиктивный подход к ведению пациенток с АМК и ожирением, который предполагает выделение групп риска рецидивов АМК, обоснование необходимости углубленного обследования и мониторингирования риска рецидивов АМК. Предложена персонифицированная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ожирением, имеющих в анамнезе АМК, с использованием прогностических моделей.

Автор лично проанализировала данные, извлеченные из 632 стационарных карт пациенток с АМК в репродуктивном возрасте, курировала 159 пациенток с АМК и 59 пациенток контрольной группы, собственноручно производила забор биологического материала для последующих исследований, а также статистическую обработку массива данных. Впечатляет, что автор самостоятельно сделала 1500 микрофотографий образцов эндометрия с ИГХ реакцией с последующей оценкой ИГХ окрашивания маркеров и расчетом доли площади занимаемой экспрессии. Степень личного участия автора в сборе, обобщении и анализе материала составляет более 90%. Все научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично.

Материалы диссертационного исследования отражены в 19 научных работах, из них 7 – в изданиях, цитируемых в базе Scopus, 8 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН. Полученные результаты обсуждены и одобрены на 10 общероссийских и международных конгрессах, отмечены дипломами двух общероссийских конференций. Это является более чем достаточным для отражения основных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает полученные результаты. Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение. Диссертационная работа Артеменко Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте» является законченной самостоятельно выполненной научно-квалификационной работой, содержащей новое решение научной задачи, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии — улучшение исходов лечения аномальных маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук,

согласно п. 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор, Артеменко Юлия Сергеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:
профессор кафедры акушерства и гинекологии
имени академика Г.М. Савельевой
педиатрического факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология),
доцент



**Сибирская Елена
Викторовна**

Подпись доктора медицинских наук, доцента Сибирской Елены Викторовны
удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России,
кандидат медицинских наук,
доцент



**Демина Ольга
Михайловна**

«26» августа 2024 г.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации
117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, стр. 6
Тел. +7 (495) 434-03-29
e-mail: rsmu@rsmu.ru
Сайт: <https://rsmu.ru>