

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Щеголева Александра Ивановича на диссертацию Абитовой Марианны Заурбиевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. акушерство и гинекология и 3.3.2. патологическая анатомия

Актуальность темы исследования

Распространенность эндометриоза яичников в структуре гинекологических заболеваний является высокой, при этом прослеживается четкая взаимосвязь с женским бесплодием. До 50% пациенток с эндометриозом имеют сложности с зачатием — так называемое эндометриоз-ассоциированное бесплодие.

К сожалению, точные причины и механизмы развития женского бесплодия, вызванного эндометриоидными кистами яичников (ЭКЯ), до настоящего времени не установлены. По данным литературы, ЭКЯ оказывают негативное действие на прилежащую к ним ткань яичников, отражаясь не только на количественных и качественных характеристиках фолликулярного аппарата, но и на функциональных. Дополнительный «вклад» в снижение овариального резерва вносит хирургический метод лечения. При этом известно, что часть женщин с ЭКЯ фертильны. Это вызывает интерес в плане поиска причин эндометриоз-ассоциированного бесплодия и терапевтических подходов к ведению пациенток с ЭКЯ с точки зрения рисков развития инфертильности и возможностей ее преодоления при верифицированном диагнозе.

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

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе, подтверждаются адекватно построенным дизайном исследования,

использованием достаточного количества фактического материала и современных методов статистического анализа данных.

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

Для настоящего проспективного исследования была сформирована когорта из 100 женщин с впервые выявленными односторонними ЭКЯ и морфологически верифицированным диагнозом. Основную группу составили пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (n=60), группу сравнения - фертильные женщины (n=40).

Выявленные в результате исследования клинико-anamnestические, лабораторно-инструментальные, а также патоморфологические предикторы инфертильности и вероятности ее преодоления не вызывают сомнений в связи с достаточным объемом обследованной выборки пациенток и использованием соответствующих адекватных методов статистического анализа (отношение шансов, бинарная логистическая регрессия, дискриминантный и корреляционный анализ).

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки

Диссертационная работа соответствует паспорту специальностей 3.1.4. акушерство и гинекология (п. 1, п. 4) и 3.3.2. патологическая анатомия (п. 2, п. 3).

Научная новизна данной работы

Научная новизна диссертационной работы очевидна. Автором существенно расширены представления о патогенезе бесплодия и снижения овариального резерва при ЭКЯ.

Определен патогенетический вклад структурных и функциональных генов, связанных с эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП) и

процессами межклеточного взаимодействия в реализацию процессов фиброгенеза в стенке ЭКЯ, отражающегося на морфофункциональном состоянии прилежащей овариальной ткани с изменением качественных и количественных характеристик фолликулярного аппарата.

Впервые применительно к проблематике диссертации результативно использованы морфометрический метод, методика расчета фолликулярной плотности и определение в стенке ЭКЯ экспрессии генов, регулирующих процессы ЭМП перехода и межклеточного взаимодействия (*WNT4, TGFBI, ESR1, ESR2, PGR, VDR, GREB1, VEZT, HDAC1, FNI*).

Подтверждена научная гипотеза о зависимости возможности преодоления бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, от количественных и качественных характеристик фолликулярного аппарата (фолликулярная плотность, содержание дегенеративных форм фолликулов).

Автором определены предикторы и разработаны математические модели по прогнозированию риска развития бесплодия при ЭКЯ и успеха его преодоления с учетом персональных клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ. Предложен персонифицированный менеджмент тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

Значение выводов и рекомендаций, полученных в диссертации, для науки и практики

Автором существенно расширены представления о клинико-анамнестических факторах риска развития инфертильности и ее преодоления. Установлены генетические и патоморфологические детерминанты патогенеза бесплодия при ЭКЯ. Доказана их взаимосвязь с биохимическими, ультразвуковыми, а также с морфологическими параметрами оценки овариального резерва. Описаны предполагаемые механизмы снижения овариального резерва у пациенток изучаемой когорты.

Научно обоснован персонифицированный подход к тактике ведения женщин с впервые выявленными односторонними ЭКЯ, предусматривающий их стратификацию на группы риска infertility и вероятности успеха ее преодоления на основании комплексной оценки клинико-анамнестических факторов, ультразвуковых, биохимических и гистологических маркеров, характеризующих состояние овариального резерва.

Практическому здравоохранению предложена модификация рутинного алгоритма тактики ведения пациенток с впервые выявленными односторонними ЭКЯ. Полученные результаты воспроизводимы, их можно рекомендовать для использования в клинической практике.

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института РУДН, а также в практическую работу отделения гинекологии и репродуктивной хирургии ГБУЗ города Москвы «ГКБ им. Н.Э. Баумана ДЗМ» и патологоанатомического отделения ГБУЗ города Москвы «ГКБ№ 31 ДЗМ».

Оценка содержания диссертации

Диссертационная работа построена традиционно, изложена на 124 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, пяти глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, включающего выводы и практические рекомендации, а также списка сокращений и списка литературы. Текст дополнен 18 таблицами и 29 рисунками, что облегчает понимание и восприятие материала. Библиография включает 168 источников, из них – 22 отечественных, 146 – зарубежных авторов. Работа написана научным языком, изложена последовательно и лаконично. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и РУДН.

В обзоре литературы отражен современный глобальный взгляд на проблему бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников, в дискуссионном стиле приводятся современные представления о его

причинах. Также проведен поиск и анализ потенциальных генетических и молекулярно – биологических предикторов снижения овариального резерва и реализации инфертильности при эндометриоидных кистах яичников. В конце главы подведён итог анализа литературы с необходимостью проведения данного диссертационного исследования.

Вторая глава построена традиционно. В ней представлены дизайн исследования, критерии включения и исключения из исследования, описаны методы исследования. В работе использовано достаточное для получения репрезентативных результатов количество операционного материала; исследования характеризуются высоким методическим уровнем с использованием высокотехнологичных методов исследования и комплексным подходом к решению поставленных задач. Результаты диссертации базируются на основании изучения ЭКЯ 100 пациенток — основная группа 60 наблюдений, группа сравнения - 40. Аргументация по критериям, которые легли в основу формирования указанных групп, ясна и понятна. Заявлено выполнение комплексного морфометрического (изучение количественного и качественного состава фолликулярного пула, толщины стенки эндометриоидной кисты, включая толщину фиброза) иммуногистохимического (уровень экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона) и молекулярно-генетического исследований. Оценка морфологических результатов исследования осуществлялась с использованием актуальных формул и схем.

Третья глава посвящена клинической характеристике включенных в исследование женщин. С использованием метода отношения шансов выявлены и приведены значимые клинико-anamнестические факторы, связанные с высоким риском развития бесплодия, ассоциированного с эндометриоидными кистами яичников.

В четвертой главе изложены результаты лабораторных и инструментальных методов исследования. В ней подробно приведены ультразвуковые и биохимические характеристики состояния овариального

резерва, а также выявленные в результате ПЦР-исследования молекулярно-генетические особенности фрагментов стенок ЭКЯ пациенток сравниваемых групп.

Пятая глава представляет результаты патоморфологического, иммуногистохимического, морфометрического исследований и полностью отражает второй шифр специальности, по которой диссертация представлена на защиту – 3.3.2. – патологическая анатомия. В данной главе ощущается научно-практический подход в работе над диссертационным исследованием. Иллюстративный материал представлен микрофотографиями высокого качества, имеются подписи к рисункам с указанием методов окраски и увеличением, в необходимых случаях имеются стрелки в рисунках, на все рисунки и таблицы имеются ссылки в тексте. Результаты исследования в части патологической анатомии вызывают доверие, наглядны и представлены в виде таблиц и графиков. По каждой подглаве сформулированы четкие и ясные выводы.

В шестой главе проведен корреляционный анализ по выявлению взаимосвязи экспрессии изученных генов и стероидных рецепторов во фрагментах стенок ЭКЯ, а также их связи с показателями морфофункционального состояния яичников с формированием представлений о некоторых путях патогенеза редукции фолликулярного пула и реализации инфертильности.

Седьмая глава представляет квинтэссенцию результатов, полученных на всех этапах исследования и посвящена математическому прогнозированию риска бесплодия, а также возможности его преодоления при односторонних эндометриоидных кистах яичников. С учетом выявленных в результате исследования клиничко – анамнестических факторов, лабораторно – инструментальных данных, а также морфологических особенностей ЭКЯ разработаны 4 высокочувствительные и высокоспецифичные математические модели по прогнозированию бесплодия и успеха его преодоления, которые легли в основу алгоритма

персонализированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с односторонними ЭКЯ. Алгоритм представлен в виде схемы, демонстрирующего действия врача-акушера-гинеколога и врача-патологоанатома.

Восьмая глава изложена с отражением результатов собственного исследования и сопоставлением их с имеющимися в литературе данными. В главе продемонстрировано глубокое авторское осмысление полученных результатов и интерпретация полученных данных. Показана необходимость проведения данного исследования, а главное, предложены новые междисциплинарные подходы для диагностики и тактики ведения пациенток с ЭКЯ и бесплодием.

Диссертация отличается внутренним единством. Выводы и практические рекомендации основываются на результатах исследования и логично связаны с целью и задачами. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертационного исследования и отражает полученные результаты и положения.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Получены приоритетные данные, расширяющие представления о патогенезе снижения овариального резерва при ЭКЯ и вкладе процессов фиброгенеза в стенке ЭКЯ и прилежащей овариальной ткани в реализацию риска infertility.

Дополнены имеющиеся сведения о клинических и анамнестических факторах риска infertility при ЭКЯ.

Подтверждена научная гипотеза о зависимости возможности преодоления бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, от количественных и качественных характеристик фолликулярного аппарата (фолликулярная плотность, содержание дегенеративных форм фолликулов).

Предложен персонализированный менеджмент тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ на основании выявленных предикторов и

разработанных математических моделей по прогнозированию риска развития бесплодия при ЭКЯ и успеха его преодоления с учетом персональных клинико-anamнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ.

Автором лично проведена курация 100 пациенток с ЭКЯ, включая ультразвуковое исследование органов малого таза, и участие в оперативном лечении.

Участие автора в сборе материала, анализе клинико-лабораторных данных, а также анализе данных, полученных методом иммуногистохимического исследования (ИГХ), полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) и морфометрии, статистической обработке полученных результатов исследования – 100%.

Все научные положения, выводы и практические рекомендации сформулированы автором лично.

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 научных работ, из них 6 – в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ и РУДН, 4 – в изданиях, цитируемых в базе Scopus. Это является достаточным для отражения основных результатов диссертационного исследования на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.


Достоверность и обоснованность положений, выводов и практических рекомендаций не вызывают сомнений. Общая оценка работы положительная, принципиальных замечаний нет.

Заключение

Диссертационная работа Абитовой Марианны Заурбиевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, выполненной на высоком уровне. Полученные результаты имеют важное научно-практическое значение для акушерско-гинекологической и патологоанатомической практики. Диссертационное исследование полностью соответствует требованиям, предъявляемым к

диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.1.4. акушерство и гинекология и 3.3.2. патологическая анатомия согласно п 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного Ученым советом РУДН протокол №12 от 23.09.2019 г., а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. акушерство и гинекология и 3.3.2. патологическая анатомия.

Официальный оппонент:
Заведующий 2-м патологоанатомическим
отделением ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук,
профессор по специальности
3.3.2. патологическая анатомия

 Щеголев Александр Иванович

Подпись доктора медицинских наук профессора Щеголева
Александра Ивановича удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
кандидат медицинских наук, доцент


Павлович Станислав Владиславович

«04» ноября 2022г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
11997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4
Тел. 8(495)531-44-44; e-mail: info@oparina4.ru, ashegolev@oparina4.ru