

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Артеменко Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Репродуктивное здоровье женщин является основой для формирования здоровья будущих поколений. Снижение предотвратимой смертности и заболеваемости, которые влияют на репродуктивное здоровье, играющее в большинстве случаев решающую роль в успешности таких процессов, как зачатие, вынашивание беременности и родов, является ключевой задачей для укрепления демографического потенциала страны.

Аномальные маточные кровотечения (АМК), являющиеся одним из вариантов нарушения менструального цикла и репродуктивного здоровья в целом, важны не только из-за их высокой распространенности, но и из-за их негативного влияния на физическое, эмоциональное, сексуальное и профессиональное благополучие женщин, что значительно снижает качество их жизни. Несмотря на активное изучение данной проблемы, 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. Реальность такова, что лишь 30% женщин с АМК остаются удовлетворены результатами лечения, включая хирургические методы, которые не применимы для пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию (Rohan Chodankar et al., 2019). Таким женщинам был бы полезен индивидуальный подход как к диагностике, так и к лечению, что подчеркивает дефицит биомаркеров в данной области.

В особенности это касается женщин, страдающих АМК по причине дисфункции эндометрия (АМК-Е), поскольку до сих пор до конца не изучен патогенез АМК в контексте данной составляющей. Считается, что АМК-Е

патогенез АМК в контексте данной составляющей. Считается, что АМК-Е вызван локальным нарушением функции эндометрия - дефицитом или избытком белков или других веществ, которые оказывают неблагоприятное влияние на гемостаз, нормальный ангиогенез, целостность сосудов или восстановление эндометрия (Critchley H.O.D. et al, 2020). АМК-Е являются диагнозом исключения и несмотря на значительные улучшения в понимании клеточных и молекулярных основ физиологии менструального цикла, клинически применимые биомаркеры АМК-Е до сих пор не определены, что затрудняет прогнозирование, диагностику и профилактику данного заболевания.

Серьезную проблему для здравоохранения и, в частности, для здоровья женщин представляет ожирение, достигшее в XXI веке масштабов пандемии. До 38% жителей земного шара имеют избыточный вес или страдают ожирением (World Obesity Federation, 2023).

Установлено, что ожирение оказывает негативное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Его рассматривают, как один из факторов риска гиперплазии и рака эндометрия, а также овуляторной дисфункции, являющиеся причинами АМК (Giannella L. et al., 2019; Orbo A. et al., 2019).

В литературе имеется минимум данных о влиянии ожирения на объем менструальной кровопотери и процессы регенерации и восстановления эндометрия, а также нет четкого представления об особенностях патогенеза АМК на фоне ожирения, что затрудняет надлежащее консультирование женщин в клинических условиях (Reavey J.J. et al., 2021). Данному малоизученному аспекту и посвящена значительная часть диссертации соискателя.

В свою очередь выявление дифференциальной экспрессии генов, а также исследование носительства одиночных нуклеотидных полиморфизмов, то есть генной сигнатуры, у женщин репродуктивного возраста с АМК и ожирением может продвинуть наше понимание механизмов, ответственных за АМК на фоне ожирения, а также о возможной генетической детерминированности последнего, что позволит разработать индивидуальные стратегии лечения.

Таким образом, тема диссертации является актуальной и значимой, поскольку она направлена на решение важной проблемы прогнозирования и профилактики аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте, что имеет большое значение для улучшения репродуктивного здоровья женщин.

Цель и задачи исследования сформированы четко и по существу. Каждая задача плавно вытекает из предыдущей и сопровождается конкретными выводами. Дизайн исследования построен логично.

Научная новизна исследования не вызывает сомнений. Автором разработана принципиально новая научная идея, существенно дополняющая современную парадигму патогенетической роли ожирения в развитии АМК и их рецидивов. Определены основные звенья патогенеза АМК, обусловленного дисфункцией эндометрия (АМК-Е) на фоне ожирения: патологическая активация неоангиогенеза, дефект гипоксического ответа, замедление регенерации и восстановления ткани эндометрия, что проявляется изменением экспрессии белков eNOS, CD34+ и ARID1a в эндометрии.

В диссертационном исследовании доказана взаимосвязь между комплексом клинико-анамнестических, молекулярно-генетических и иммуногистохимических маркеров, способствующих формированию рецидивов АМК у пациенток репродуктивного возраста с ожирением. Практическому здравоохранению предложена персонифицированная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ожирением и АМК в анамнезе, с использованием прогностических моделей.

Ценность диссертационной работы для науки и практики очевидна.

В рамках исследования применены современные лабораторные, инструментальные и статистические методы. Выборка исследуемых адекватна. Молекулярно-генетическое, патоморфологическое и иммуногистохимическое исследования проведены на сертифицированном современном оборудовании. Достоверность полученных результатов статистически подтверждена.

Выводы и практические рекомендации закономерно вытекают из результатов исследования и подтверждают положения, выносимые на защиту.

Принципиальных замечаний и вопросов к оформлению автореферата нет.

Диссертационное исследование Артеменко Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи - улучшение исходов лечения аномальных маточных кровотечений у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением, имеющей важное значение для акушерства и гинекологии. 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.

Заместитель директора по научной работе ФГБУ
«Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология)



Мелкозерова
Оксана Александровна

Подпись д.м.н. Мелкозеровой Оксаны Александровны заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ
«Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ,
доктор медицинских наук, профессор



Мальгина
Галина Борисовна

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина д. 1
Тел. 8 (343) 371-00-78
E-mail: omm@niiomm.ru
Сайт: niiomm.ru

«30» 08 2024г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Артеменко Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология

Нормальное функционирование женской репродуктивной системы необходимо для обеспечения успешного зачатия, вынашивания беременности и рождения здорового ребенка, а также для поддержания общего здоровья и качества жизни женщины. Одними из ключевых показателей адекватной работы репродуктивной системы у женщин является качество и ритм менструаций. Расстройство менструального цикла, в частности, аномальные маточные кровотечения (АМК) негативно влияют на качество жизни у трети женщин фертильного возраста по всему миру (Wang Y.S. et al., 2020).

АМК, хотя и редко представляют прямую угрозу жизни в развитых странах, но существенно влияют на ее качество и общее здоровье женщин. Donnez J. et al. (2022) установили, что у 20% - 67% женщин АМК осложняются железодефицитной анемией (ЖДА), что подвергает их к развитию более высокого риска материнской заболеваемости и смертности (ВОЗ, 2019), а также рождения маловесных детей (Wiegersma A.M. et al., 2019).

Несмотря на активные исследования в области диагностики и лечения АМК, их распространенность остаётся высокой, варьируя от 3% до 52% (Jain V. et al., 2022), а проблема рецидивов АМК далека от разрешения. Особенно это касается пациенток с АМК, вызванными дисфункцией эндометрия (АМК-Е), так как до сих пор отсутствует единый патогенетический механизм, а отсутствие биомаркеров и предикторов затрудняет диагностику и профилактику данного состояния.

Особую проблему представляют пациентки с АМК и ожирением. Учитывая сохраняющуюся тенденцию роста числа людей, страдающих ожирением, к 2025 году доля пациентов с ожирением достигнет 21% среди женщин (ВОЗ, 2020), а это значит, что увеличится и число пациенток с АМК, поскольку ожирение общепризнано является фактором риска гиперплазии и

рака эндометрия, а также овуляторной дисфункции (Giannella L. et al., 2019; Orbo A. et al., 2019).

Влияние ожирения на развитие дисфункции эндометрия и манифестацию АМК-Е изучено недостаточно. Существует гипотеза о роли чрезмерного воспаления, дефекта гипоксического ответа, патологической активации неоангиогенеза и замедленной регенерации эндометрия (Critchley H.O.D. et al., 2020; Reavey J.J. et al., 2021). Эти аспекты являются предметом исследования в данной диссертационной работе.

В свою очередь интересным и крайне важным представляется понимание генетических аспектов АМК у женщин с ожирением, а также поиск биомаркеров для разработки персонализированных подходов в медицине, прогнозирования риска рецидивов АМК и таргетной терапии у данной когорты пациенток.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования для разработки прогностических моделей и интеграции новых маркеров в клинические алгоритмы ведения пациенток с ожирением и АМК в анамнезе.

Автореферат написан в традиционной форме, построен весьма логично. В нем кратко и емко представлены литературные данные, раскрывающие актуальность выбранной темы диссертационного исследования. Четко сформулирована цель исследования, поставленные задачи полностью ее раскрывают. Для достижения поставленной цели разработан адекватный дизайн исследования.

Исследование, выполненное диссертантом, сделало возможным реализацию эффективного подхода к улучшению исходов лечения АМК у пациенток репродуктивного возраста, страдающих ожирением.

Диссертантом сформулирована принципиально новая научная идея, существенно дополняющая современную парадигму патогенетической роли ожирения в развитии АМК и их рецидивов. Определены основные звенья патогенеза АМК, обусловленного дисфункцией эндометрия (АМК-Е) на фоне ожирения: патологическая активация неоангиогенеза, дефект гипоксического ответа, замедление регенерации и восстановления ткани эндометрия.

Также получены приоритетные данные, доказывающие взаимосвязь носительства полиморфных вариантов генов *eNOS T786C* и *VEGF C2578A* и риска рецидивов АМК в репродуктивном возрасте у женщин с ожирением, что объясняет их возможную генетическую детерминированность.

Впервые к проблематике АМК изучена экспрессия белка, обогащенного АТ-доменом взаимодействия 1A (ARID1a), а также маркеров ангиогенеза CD34+ и *eNOS* в эндометрии женщин с АМК-Е на фоне ожирения и у нормовесных.

На основании проведенного глубокого анализа и выявленных предикторов были разработаны три математические модели прогноза риска рецидивов АМК при ожирении в репродуктивном возрасте с целью дифференциации женщин, позволяющих реализовать персонализированный подход по определению тактики лечебно-профилактических мероприятий для практикующего врача с учетом оценки риска рецидивов АМК на фоне ожирения.

Работа выполнена на достаточном количестве фактического материала. Примененные современные методы молекулярно-генетического и иммуногистохимического исследований, а также обработка полученных результатов при помощи соответствующих методов статистического анализа обосновывают высокую достоверность полученных результатов.

Диссертантом четко сформулированы положения, выносимые на защиту. Практические рекомендации в полном объеме могут быть использованы в клинической практике.

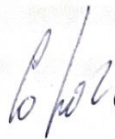
Таким образом, ознакомление с авторефератом диссертационного исследования оставляет впечатление о диссертанте как о сложившемся, нестандартно мыслящем ученом-исследователе, способным решать сложные научно-практические проблемы современной медицины.

Принципиальных замечаний по оформлению и результатам, представленным в автореферате, нет.

Диссертационное исследование Артеменко Юлии Сергеевны на тему «Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при ожирении в репродуктивном возрасте» является законченной 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.

профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор

 Соколова Татьяна Михайловна

Подпись д. м. н., Соколовой Татьяны Михайловны, заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО
НГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор



Осипенко Марина Федоровна

«03» сентября 2024г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Тел. +7 (383) 222-3204 E-mail: rectornngmu@yandex.ru Сайт: www.ngmu.ru

ОТЗЫВ

**На автореферат диссертации Артеменко Юлии Сергеевны на тему
«Прогнозирование и профилактика аномальных маточных кровотечений при
ожирении в репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 - акушерство и
гинекология**

Диссертационная работа Артеменко Юлии Сергеевны посвящена важной современной проблеме - сохранению репродуктивного здоровья и качеству жизни женщин. Ключевыми показателями нормальной функции женской репродуктивной системы являются регулярность и качество менструаций. Аномальные маточные кровотечения (АМК) наиболее частый вариант расстройств менструации, который представляет собой серьезную проблему для потенциально фертильных женщин и системы здравоохранения. Распространённость АМК в мировой популяции варьирует от 3% до 52% и имеет тенденцию увеличения пропорционально распространенности ожирения среди женщин репродуктивного возраста. В реальной клинической практике каждая третья женщина репродуктивного возраста испытывает симптомы АМК, которые приводят к развитию железодефицитных состояний и оказывают неблагоприятное влияние на качество жизни и их трудоспособность.

В автореферате аргументирована актуальность исследования, четко сформулирована цель и задачи исследования, приведены актуальные данные литературы, свидетельствующие о научной новизне и научно-практической значимости данного исследования. Поставленные задачи исследования решаются с применением современных методов диагностики и лечения, позволяющих в полной мере получить необходимую информацию. Количество пациентов в исследовании достаточно для статистической и математической обработки полученных в ходе работы данных.

Научная новизна определяется разработанной принципиально новой научной идеей, существенно дополняющей современную парадигму патогенетической роли ожирения в развитии АМК и их рецидивов. Определены основные звенья патогенеза АМК, обусловленного дисфункцией эндометрия (АМК-Е) на фоне ожирения: патологическая активация неоангиогенеза, дефект гипоксического ответа, замедление регенерации и восстановления ткани эндометрия. Получены приоритетные данные, доказывающие взаимосвязь носительства полиморфных вариантов генов *eNOS T786C* и *VEGF C2578A* и риска рецидивов АМК в репродуктивном возрасте у женщин с ожирением. Углублены существующие представления о патоморфологических и иммуногистохимических (ИГХ) особенностях эндометрия у пациенток изучаемой когорты. Впервые исследована экспрессия белка, обогащенного АТ-доменом взаимодействия 1A (ARID1a), а также маркеров ангиогенеза CD34+ и eNOS в эндометрии женщин с АМК-Е на фоне ожирения и у нормовесных, определена роль ангиогенного фактора в патогенезе АМК-Е при ожирении. В работе приведены данные о внедрении результатов и их апробации, указываются положения, выносимые на защиту. Практическому здравоохранению предложена персонафицированная модификация рутинного алгоритма ведения пациенток с ожирением и АМК в анамнезе, с использованием прогностических моделей.

По материалам диссертации опубликовано 19 научных работ в отечественной и зарубежной печати, в том числе 8 статей в журналах из перечней ВАК РФ или РУДН (K1 - 7; K2- 1), 7 – в изданиях, цитируемых в базах Scopus и/или Web of Science. Автореферат написан в традиционном стиле, изложен на 25 страницах грамотным языком, отражает основное содержание диссертации, представляет собой логически законченную работу. Замечаний к оформлению автореферата нет.

заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ИПО
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого МЗ РФ,
доктор медицинских наук, доцент (3.1.4. Акушерство и гинекология),
Базина Марина Ивановна 

Подпись д.м.н. доцента Вазиней М.И. заверяю

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КрСМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России).
Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1, тел. +7 (391) 228-08-76, e-mail rector@krasgmu.ru.