

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Унанян Ары Леонидовича на диссертационную работу Абитовой Марианны Заурбиевны «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. В мире насчитывают 48 млн бесплодных пар (8-12% от числа всех браков между партнерами фертильного возраста), а в РФ, согласно статистике Росстата, с 2005 по 2018 год распространенность женского бесплодия возросла почти в 2 раза. Это настоящий вызов и актуальная проблема для специалистов репродуктивной медицины. Однако бесплодие, кроме клинического, имеет экономическое и социальное значение. Увеличение частоты бесплодных браков эксперты ВОЗ называют угрозой для национальной безопасности стран, а критическим порогом для воспроизводства населения считают долю инфертильных пар 15–20% от их общего числа. В РФ этот показатель составляет, по разным данным, от 10 до 24%.

По этим причинам охрана репродуктивного здоровья в последние годы стала важнейшей целью государственных программ в РФ, а выявление и изучение всех факторов, оказывающих влияние на репродуктивное здоровье населения, крайне важно для выработки профилактической и лечебной стратегии.

Одной из самых значимых причин женского бесплодия продолжает оставаться эндометриоз, в том числе самая распространенная его форма – эндометриоз яичников (ЭЯ), который в большинстве своем затрагивает пациенток репродуктивного возраста, не успевших реализовать репродуктивные планы.

Представленные к настоящему времени патогенетические механизмы формирования инфертильности ограничены и не всегда раскрывают

истинную суть эндометриоз-ассоциированного бесплодия. В литературе описаны лишь вероятные механизмы бесплодия при эндометриозе. Лучшее понимание патогенеза бесплодия при эндометриозе в целом и при эндометриоидных кистах яичников (ЭКЯ) в частности поможет совершенствовать пути преодоления бесплодия и улучшить репродуктивные исходы ВРТ, облегчит разработку индивидуальных алгоритмов ведения инфертильных пациенток с эндометриозом.

Вышесказанное определяет актуальность и перспективность диссертационного исследования Абитовой Марианны Заурбиевны, посвященного выявлению клиничко-патогенетических детерминант бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ, а также аспектам прогнозирования репродуктивных нарушений и персонафицированному менеджменту тактики ведения пациенток с впервые выявленными унилатеральными ЭКЯ.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе Абитовой Марианны Заурбиевны, обоснованы и достоверны. Это подтверждается адекватно построенным дизайном исследования, использованием достаточного количества фактического материала.

В ходе настоящего проспективного исследования автором была сформирована когорта из 100 женщин с ЭКЯ и морфологически верифицированным диагнозом. Основную группу составили пациентки с эндометриоз-ассоциированным бесплодием (n=60), группу сравнения - фертильные женщины (n=40). Перед лапароскопической цистэктомией проводилось комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование включенных в исследование пациенток. Автором производился тщательный анализ клиничко-анамнестических данных с целью выявления предикторов инфертильности. Фрагменты стенок ЭКЯ, полученные в

результате хирургического лечения, послужили для дальнейшего патоморфологического, иммуногистохимического и ПЦР- исследований.

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

Следует отметить, что адекватный выбор методов статистического анализа (вычисление отношения шансов, ROC-анализ, бинарная логистическая регрессия, дискриминантный анализ) позволил автору убедительно реализовать поставленные задачи.

Особое место в диссертации занимает предложенный патогенез снижения овариального резерва, центральное место в котором занимают генетические и молекулярно-биологические изменения в стенке ЭКЯ. Маркеры эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) и межклеточного взаимодействия в контексте влияния на прилежащую к стенке ЭКЯ овариальную ткань и реализацию infertility авторским коллективом изучены впервые. Предложенный патогенез научно обоснован, подробно изложен и продемонстрирован в виде авторских рисунков.

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

В результате исследования получены приоритетные данные, расширяющие представления о патогенезе снижения овариального резерва при ЭКЯ и вкладе процессов фиброгенеза в стенке ЭКЯ и прилежащей к ней овариальной ткани в реализацию риска infertility.

Определена роль структурных и функциональных генов, связанных с ЭМП и процессами межклеточного взаимодействия, в изменении морфофункционального состояния яичников.

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, TGFB1, ESR1, ESR2, PGR, VDR, GREB1, VEZT, HDAC1, FNI*).

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

Определены предикторы и разработаны математические модели 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. Предложен персонифицированный менеджмент тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

Ценность для науки и практики результатов работы

В диссертационной работе Абитовой Марианны Заурбиевны установлены клинико-anamнестические и молекулярно-биологические детерминанты бесплодия при ЭКЯ. Доказана их взаимосвязь с биохимическими, ультразвуковыми, а также с морфологическими маркерами состояния овариального резерва.

Автором подробно описаны предполагаемые механизмы снижения овариального резерва у пациенток изучаемой когорты.

Практическую значимость исследования подтверждают разработанные математические модели по прогнозированию риска инфертильности при ЭКЯ и успеха ее преодоления с учетом персональных клинико-

анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ. Предложенный алгоритм персонифицированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с односторонними ЭКЯ, в основу которого легли вышеперечисленные математические модели, позволяет рационально маршрутизировать женщин, не подвергая необоснованному хирургическому лечению либо длительной выжидательной тактике.

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 Абитовой Марианны Заурбиевны построена традиционно – в монографическом стиле, 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. Работа иллюстрирована 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, имеет четкую структуру и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК РФ и РУДН.

Во введении обоснована актуальность темы, научная новизна, теоретическое и практическое значение работы. Цель и задачи исследования сформулированы четко. Кратко представлены методология и методы исследования, изложены положения, выносимые на защиту, внедрение результатов исследования, описан личный вклад автора.

В обзоре литературы отражен современный взгляд на проблему бесплодия, ассоциированного с ЭЯ. В контраверсионном стиле проведен обзор роли каждого фактора в реализации инфертильности с позиций доказательной медицины. Полноценно раскрыта тема диссертации. Обзор завершается кратким резюме, где сформулированы недостаточно изученные и перспективные аспекты проблемы.

Во второй главе представлены методология и методы исследования, подробно описанные и воспроизводимые.

Третья глава посвящена клинической характеристике включенных в исследование женщин. Дополнительно проведен поиск и выявлены значимые клиничко-анамнестические факторы, связанные с высоким риском развития бесплодия, ассоциированного с ЭКЯ.

Четвертая и пятая главы отражают основные результаты собственных исследований соискателя, описаны подробно, иллюстрированы достаточным количеством таблиц и рисунков, что упрощает восприятие материала и демонстрирует их достоверность.

В шестой главе проведен поиск корреляционных взаимосвязей между иммуногистохимическими, молекулярно – генетическими особенностями тканевых образцов стенок ЭКЯ и индикаторами овариального резерва с целью расширения представлений о патогенезе редукции фолликулярного пула и возможной реализации инфертильности пациенток с ЭКЯ.

По итогам данной главы установлена достоверная связь экспрессии вышеперечисленных генов с ультразвуковыми (КАФ), биохимическими (АМГ) и морфологическими (состояние примордиального пула, фолликулярная плотность, процент дегенеративных форм фолликулов) с показателями функциональной активности яичника, а также патоморфологическими изменениями, наблюдаемыми в ее паренхиме (пролиферация клеток фибробластического ряда и разрастание волокнистого компонента).

Седьмая глава с точки зрения анализируемой проблемы является в данном исследовании ключевой. На основании выявленных в ходе исследования клинико-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, а также с учетом патоморфологических особенностей ЭКЯ разработаны четыре математические модели по прогнозированию риска инфертильности и возможности ее преодоления. Данные модели легли в основу алгоритма дифференцированного выбора тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с впервые выявленными односторонними ЭКЯ.

Восьмая глава посвящена обсуждению полученных результатов исследования. Материал изложен в контраверсионном стиле, ясно, четко и доходчиво. Всем обсуждаемым в диссертационном исследовании аспектам приводится логичное подтверждение, нашедшее отражение в результатах собственных исследований, а также отечественных и зарубежных литературных источниках.

Ознакомление с диссертацией создает впечатление об авторе как о грамотном специалисте, умеющем решать актуальные научные задачи и концептуально оценивать полученные результаты.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

В диссертационном исследовании Абитовой Марианны Заурбиевны 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 инфертильности.

Автором 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 персонифицированный 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-anamnestических, лабораторных и инструментальных данных, а также патоморфологических особенностей ЭКЯ.

Автором лично проведена курация 100 пациенток с ЭКЯ, включая ультразвуковое исследование органов малого таза и оперативное лечение.

Участие автора в сборе материала и анализе полученных результатов, включая статистическую обработку данных – 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. Полученные результаты обсуждены и одобрены на общероссийских и международных конгрессах (8TH congress of the Society of Endometriosis and Uterine Disorders (SEUD), Афины, Греция, 2022; XXXIV Международный конгресс с курсом эндоскопии «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний», Москва, 2021). Вышеперечисленное 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. Существенных замечаний по содержанию и оформлению диссертации нет. Общая оценка работы положительная.

Заключение

Диссертационная работа Абитовой Марианны Заурбиевны на тему «Клинико-патогенетические детерминанты бесплодия, ассоциированного с эндометриозом яичников» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, которая содержит новое решение актуальной задачи акушерства и гинекологии – улучшение исходов преодоления бесплодия у пациенток с ЭКЯ. Работа 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 Абитова Марианна Заурбиевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. акушерство и гинекология и 3.3.2. патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии №1
института клинической медицины
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)



Унанян Ара Леонидович

Подпись д.м.н., профессора Унанян Ары Леонидовича удостоверяю.

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор



Воскресенская
Ольга Николаевна

«05» ноября 2022г

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)
119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Тел. 8(499)248-53-83; e-mail: expedition@sechenov.ru