

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук Толибовой Гулрухсор Хайбуллоевны о диссертационной работе Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы «Прогнозирование и профилактика рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность избранной темы

Внутриматочные синехии (ВМС) являются актуальной проблемой современной гинекологии. Несмотря на многочисленные исследования, патогенез внутриматочных синехий и их рецидивов остается недостаточно изученным. Известно, что частота рецидивов после хирургического лечения может достигать 60% в случае тяжелых форм заболевания, что значительно ухудшает репродуктивный прогноз пациенток, а беременности, наступившие после лечения ВМС, чаще осложняются невынашиванием беременности, преждевременными родами и аномальным прикреплением плаценты.

Основными этиологическими факторами формирования внутриматочных синехий являются травматизация базального слоя эндометрия при различных хирургических вмешательствах в полости матки и инфекционно-воспалительные процессы органов малого таза.

Доказано, что хронический эндометрит является одной из главных детерминант в развитии рецидивов ВМС. Хронический эндометрит влияет на все структурно-функциональные звенья эндометрия. Основной проблемой при ХЭ является не просто наличие факта присутствия патологического агента в эндометрии, а длительность течения заболевания, распространенность повреждения ткани, локальные перестройки иммунной системы и специфические морфофункциональные изменения, что в свою очередь требует персонализированного подхода к диагностике и реабилитации данных пациенток.

Высокая частота рецидива внутриматочных синехий свидетельствует о недостаточной эффективности существующих методов профилактики, что требует разработки новых подходов к прогнозированию и профилактике данной патологии.

В этой связи диссертационное исследование Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте», направленное на улучшения исходов прогнозирования и профилактики рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте, является актуальным и своевременным.

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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций диссертационного исследования определяется достаточным объемом обследованных пациентов репродуктивного возраста. Дизайн исследования: открытое, когортное, проспективное, что позволило всесторонне изучить проблему рецидивирования внутриматочных синехий у данных пациенток. Для решения поставленных задач автором использован широкий спектр современных методов исследования, включая клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические и иммуногистохимические.

Положения, выносимые на защиту, полностью обоснованы результатами исследования и соответствуют поставленным задачам. Выявленные клиничко-анамнестические факторы риска рецидивов внутриматочных синехий (ожирение, хронический эндометрит, хронический вагинит, хирургические аборты и др.) имеют важное прогностическое значение и позволяют выделить группу риска рецидива. Разработанные математические модели прогнозирования риска рецидивов внутриматочных синехий обладают высокой чувствительностью (85,9% и 85,7%) и специфичностью (90,5% и 82,8%), что позволяет персонафицировать подход к ведению пациенток репродуктивного возраста. Выводы исследования подтверждаются статистически значимыми

результатами. Практические рекомендации обоснованы и могут служить руководством в практической работе.

Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.

Достоверность, новизна научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в диссертации Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы, обоснованы и достоверны, так как базируются на клинико-морфологическом обследовании 127 пациенток репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями и 30 пациенток контрольной группы.

Автором в процессе исследования получены новые научные данные, существенно расширяющие современные представления о патогенезе и рецидивах ВМС, открывающие перспективы для персонализированного подхода к ведению пациенток.

Впервые установлена взаимосвязь между комплексом клинико-анамнестических, гистологических и иммуногистохимических параметров, влияющих на развитие рецидивов внутриматочных синехий. Выявленные факторы риска, такие как ожирение, хирургические аборт, хронический вагинит, хронический эндометрит и другие факторы, позволяют стратифицировать пациенток по степени риска рецидива и индивидуализировать тактику ведения.

Научную ценность представляют полученные автором данные о приоритетной роли персистирующего воспалительного процесса в патогенезе рецидивов ВМС.

Впервые проведено комплексное иммуногистохимическое исследование комбинации маркеров плазмоцитов CD138+, натуральных киллеров (CD56+), матриксной металлопротеиназы (ММР-9), фактора некроза опухоли (TNF-II), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFB1) и фактор роста соединительной ткани (CTGF) в эндометрии пациенток с внутриматочными синехиями, что позволило верифицировать нарушение морфофункционального состояния эндометрия.

Выявлено значимое повышение экспрессии данных маркеров при рецидивах ВМС по сравнению с впервые выявленными синехиями, что подтверждает важную роль воспаления и фиброза в их генезе.

Впервые разработаны высокоинформативные математические модели прогнозирования риска рецидивов внутриматочных синехий: **модель 1** – на основе клинико-anamnestических предикторов (чувствительность 85,9%, специфичность 90,5%) и **модель 2** – с использованием морфологических и иммуногистохимических предикторов (чувствительность 85,7%, специфичность 82,8%). Высокая точность данных моделей открывает перспективы для их внедрения в клиническую практику с целью персонализации тактики ведения пациенток.

Несомненной научной новизной обладает разработанный автором оригинальный комплексный метод лечения внутриматочных синехий, включающий комбинацию гистероскопического адгезиолиза с последующей имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами, что позволило значимо снизить частоту рецидивов (в 3,5 раза) по сравнению с традиционным подходом.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.

Диссертационная работа Исмаилзаде С.Я. выполнена в рамках направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Результаты диссертационного исследования Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы имеют существенную значимость как для теоретической науки, так и для практического здравоохранения. В научном плане работа вносит значительный вклад в понимания патогенетических механизмов

рецидивирования внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

Верифицированные по совокупности гистологических и иммуногистохимических исследований признаки повреждения эндометрия при рецидивах ВМС в виде перигландулярной фибропластической трансформации, диффузного и очагового фиброза стромального компонента, склеротических изменений спиральных артерий, статистически значимого повышения экспрессии плазмоцитов (CD138+), натуральных киллеров (CD56+), матричной металлопротеиназы (ММР-9), фактора некроза опухоли (TNF-II), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFB1) и фактор роста соединительной ткани (CTGF) при рецидивах ВМС по сравнению с впервые выявленными синехиями, подтверждают приоритетную роль персистирующего воспаления в базальном слое эндометрия, что открывает новые перспективы для исследований в области патогенеза и профилактики рецидивов ВМС.

Выявленные клиничко-anamнестические факторы риска рецидивов внутриматочных синехий имеют важное практическое значение для стратификации пациенток и персонализации тактики их ведения. Установленные автором предикторы (хронический эндометрит, ожирение, хронический вагинит, хирургические аборт и др.) позволяют выделить группу высокого риска рецидива и обосновать персонализированный подход к профилактике.

Практическую значимость имеет разработанный автором оригинальный комплексный метод лечения внутриматочных синехий, что имеет исключительную важность для сохранения репродуктивного здоровья женщин. Внедрение практических рекомендаций в работу учреждений практического здравоохранения позволит повысить эффективность профилактики и лечения рецидивирующих внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Практическая значимость исследования заключается в разработке патента на изобретение в соавторстве «Способ

комплексного лечения внутриматочных синехий» Патент 2830460 С1 Российская Федерация; заявитель и патентообладатель. – № 2024101444 заявл. 22.01.2024; опубл. 19.11.2024.

Таким образом, результаты диссертационного исследования имеют значительную научную и практическую ценность, способствуя дальнейшему развитию фундаментальных представлений о механизмах рецидивирования внутриматочных синехий и совершенствованию персонализированных подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике рецидивов данной патологии в практическом здравоохранении.

Личный вклад автора

Автор лично принимала непосредственное участие в разработке методологии и дизайна исследования, курации пациенток, лично осуществляла статистическую обработку полученных результатов исследования с построением математических моделей. Патоморфологическое исследование биоптатов эндометрия выполнено совместно с сотрудниками НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского». Автором самостоятельно сформулированы все выводы, практические рекомендации и научные положения диссертации, подготовлены научные публикации.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати.

По материалам диссертационной работы подготовлено 15 публикаций, в том числе 3 статьи в изданиях, зарегистрированных в базе Scopus, и 7 статей в изданиях, рекомендованных ВАК и РУДН, патент на изобретение «Способ комплексного лечения внутриматочных синехий».

Оценка содержания диссертации.

Диссертация оформлена в классическом стиле, изложена на 140 страницах, логично построена, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов исследования, выводов, практических рекомендаций и

библиографии, содержащей 163 источника. Текст диссертации проиллюстрирован 25 таблицами и 29 рисунками, библиография включает 149 зарубежных публикаций. Работа написана грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Во введении автор аргументирует актуальность темы исследования, посвященного прогнозированию и профилактике рецидивов внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста. Подчеркивается научная новизна работы, ее теоретическая и практическая значимость для современной гинекологии. Цели и задачи исследования сформулированы ясно и четко, они полностью согласуются между собой. Представлена исчерпывающая информация о материалах и методах, использованных в работе.

Обзор литературы свидетельствует о глубоком погружении автора в проблематику исследования. В нем освещаются современные представления о внутриматочных синехиях, их классификационные особенности, этиологические факторы и патогенетические механизмы развития рецидивирующих форм. Автор подробно анализирует существующие подходы к диагностике, тактике ведения пациенток и профилактическим мероприятиям при данной патологии, выявляя нерешенные вопросы и перспективные направления дальнейших исследований.

Вторая глава содержит детальное описание дизайна исследования, обоснование критериев включения и исключения, характеристику использованных материалов и методов, а также описание применяемых статистических методов обработки данных.

В третьей главе автор приводит результаты комплексного анализа медико-социальных характеристик, особенностей репродуктивного здоровья, клинико-anamnestических и лабораторных показателей женщин

репродуктивного возраста с внутриматочными синехиями. На основании расчета отношения шансов выявлены наиболее значимые клинико-анамнестические факторы риска рецидива ВМС, включая ожирение, хронический эндометрит, хронический вагинит, хирургические аборты и другие предикторы.

Глава четыре посвящена результатам комплексного гистологического и иммуногистохимического исследования эндометрия пациенток исследуемых групп. В главе изложены результаты иммуногистохимического исследования исследуемых маркеров плазмоцитов (CD138+), натуральных киллеров (CD56+), матричной металлопротеиназы (MMP-9), фактора некроза опухоли (TNF-II), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGFB1) и фактор роста соединительной ткани (CTGF) у пациенток с рецидивами внутриматочных синехий по сравнению с пациентками с впервые выявленными синехиями.

В пятой главе автор научно обосновывает разработанный подход к прогнозированию риска рецидивирования ВМС у женщин репродуктивного возраста. Представлены две математические модели прогнозирования риска рецидива ВМС, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

Шестая глава посвящена разработанному автором оригинальному комплексному методу лечения внутриматочных синехий, включающему гистероскопический адгезиолизис с последующей имплантацией противоспаечного барьерного геля, циклическую гормонотерапию и воздействие физическими факторами. Представлены результаты сравнительной оценки эффективности предложенного метода по сравнению с традиционным подходом, демонстрирующие значимое снижение частоты рецидивов (в 3,5 раза).

Седьмая глава представляет собой развернутое обсуждение полученных результатов, в котором автор обобщает и интегрирует данные предыдущих глав, излагает собственную интерпретацию результатов в контексте современных научных представлений. Сформулированные 7

выводов и 5 практических рекомендаций отражают основные положения диссертации, являются логичным завершением научного исследования. Представлены дальнейшие перспективы разработки темы. Список литературы оформлен в соответствии с ГОСТом. Работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость для совершенствования персонифицированных подходов к прогнозированию и профилактике рецидивов внутриматочных синехий у женщин репродуктивного возраста.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает ее положения и полученные результаты. Принципиальных замечаний, способных снизить ценность работы, нет.

Вопросы в порядке дискуссии:

1. По Вашему мнению, каков патогенез влияния ожирения и избыточной массы тела как триггера формирования рецидивов внутриматочных синехий?
2. Почему был выбран маркер CD56+ для верификации хронического эндометрита? С чем Вы связываете аномальную экспрессию данного маркера в эндометрии средней стадии фазы пролиферации?
3. С чем связано повышение экспрессии фактор роста соединительной ткани (CTGF) в железистом компоненте эндометрия?

Заключение.

Диссертационная работа Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов внутриматочных синехий в репродуктивном возрасте» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии и патологической анатомии — улучшение исходов прогнозирования и профилактики рецидивов внутриматочных синехий у пациенток репродуктивного возраста. Диссертационное исследование выполнено на высоком методологическом уровне, характеризуется научной новизной, теоретической и практической

значимостью, что соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия в соответствии с пунктом 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 протоколом Ученого совета РУДН УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор, Исмаилзаде Севиндж Ядулла кызы, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом патоморфологии

Заведующий патологоанатомическим отделением

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

доктор медицинских наук

(3.1.4 – акушерство и гинекология,

3.3.2 – патологическая анатомия)

Толибова

 Гулрухсор Хайбуллоевна

Подпись д.м.н., заведующего отделом патоморфологии, заведующего патологоанатомическим отделением Г.Х. Толибовой «заверяю».

Ученый секретарь

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»

кандидат медицинских наук





Коптеева

Екатерина Вадимовна

« 11 » июня 2025 года

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»

199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

телефон +7 (812) 328-23-61

адрес электронной почты: iagmail@ott.ru

адрес сайта организации: <https://ott.ru>