

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**профессора РАН, доктора медицинских наук, профессора
Ярмолинской Марии Игоревны на диссертационную работу Новгинова
Дмитрия Сергеевича на тему «Неинвазивная диагностика наружного
генитального эндометриоза», представленную на соискание ученой
степени кандидата медицинских наук по специальности**

3.1.4. Акушерство и гинекология.

Актуальность темы

Эндометриоз остается одной из нерешенных проблем современной гинекологии, прочно удерживая третье место по частоте встречаемости после воспалительных заболеваний женских половых органов, лейомиомы матки и является одной из основных причин бесплодия, болевого синдрома, различных нарушений менструального цикла. В настоящее время в мире более 190 млн женщин в возрасте 18–50 лет страдают генитальным эндометриозом, что составляет примерно 10% от всех женщин репродуктивного возраста. В Российской Федерации по данным Министерства здравоохранения страны число больных составляет 3,3 млн. Несмотря на то, что симптомы эндометриоза у 15–21% женщин манифестируют еще в пубертатном периоде, большинство исследователей констатируют, что до настоящего времени эндометриоз относят к «упущенным» заболеваниям, поскольку от момента первого появления симптомов заболевания до окончательной верификации диагноза в среднем проходит 7–9 лет. Основной причиной задержки с постановкой диагноза является отсутствие высокоинформативных и высокоспецифичных маркерах, позволяющих установить диагноз доступным, а главное — неинвазивным методом.

Так, метаанализ 2023 г., посвященный анализу неинвазивных маркеров диагностики эндометриоза, продемонстрировал, в настоящее время не существует неинвазивных биомаркеров для выявления эндометриоза,

обладающих адекватной чувствительностью и специфичностью для использования в клинической практике (Dolińska W., 2023). Изучение роли микроРНК в патогенезе эндометриоза получило широкое распространение в течение последних 10 лет. Некоторые исследования показали, что определение уровней микроРНК имеет высокую чувствительность и специфичность, достигающие до 96,8% и 100% соответственно (Zafari N., 2022). Однако, все имеющиеся на сегодняшний день данные являются недостаточными или требуют дальнейшего подтверждения на больших выборках.

Несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени не создано валидированного теста, позволяющего с высокой диагностической точностью диагностировать наружный генитальный эндометриоз. Перечисленное выше подтверждает безусловную актуальность проведенного диссертационного исследования.

Научная новизна результатов диссертации

Получены новые данные об участии ряда микроРНК в патогенезе НГЭ. Доказана возможность неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на основании определения уровней miR-183, уровней miR-20a, miR-222 и miR-29b у фертильных пациенток. Впервые описаны снижение уровня miR-29b в крови у пациенток с наружным генитальным эндометриозом и повышение уровня miR-200a у пациенток со спаечным процессом, независимо от наличия/отсутствия наружного генитального эндометриоза. Впервые продемонстрирована возможность неинвазивной диагностики спаечного процесса в малом тазу на основе уровня в плазме miR-200a.

Ценность для науки и практики результатов работы

Обнаруженные отличия концентрации исследованных микроРНК при наружном генитальном эндометриозе позволяют предположить их участие в

патогенезе данного заболевания. Это даёт основание использовать указанные молекулы в качестве биомаркеров заболевания, а сигнальные пути, в которых они участвуют, — рассматривать в качестве потенциальных терапевтических мишеней. Не менее важна впервые предложенная возможность неинвазивной диагностики спаечного процесса на основании уровня miR-200a. С учетом сложности дооперационной диагностики спаечного процесса малого таза, в том числе при эндометриозе, разработка потенциального маркера данного патологического процесса крайне актуальна, особенно для пациенток с бесплодием и хронической тазовой болью. Впервые предложена математическая модель расчета вероятности наружного генитального эндометриоза на основе сывороточной концентрации общего билирубина в крови и укорочения АЧТВ.

Предлагаемый автором алгоритм неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза, несомненно, имеет практическую ценность, поскольку позволит избежать необоснованных диагностических лапароскопий и своевременно начать медикаментозную терапию.

Достоверность, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, определяется логичным дизайном исследования, последовательным анализом с использованием подходящих статистических методов с выявлением закономерностей и статистически значимой связи, сопоставлением полученных результатов с данными отечественных и зарубежных авторов. Объем исследования представляется достаточным для получения достоверных данных, а методологическая часть работы соответствует основным требованиям научного исследования. Обоснованность рекомендаций подтверждается положительным результатом внедрения алгоритма в работу женских консультаций, прикрепленных к клинической базе, на которой выполнено исследование.

Внедрение результатов диссертационного исследования

Результаты проведенного диссертационного исследования внедрены в учебный процесс студентов и клинических ординаторов кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии медицинского института РУДН и в клиническую практику Филиала №1 «Женская консультация» ГБУЗ «ГКБ №29 им. Н.Э. Баумана ДЗМ».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 8 печатных работ, в том числе 6 — в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и РУДН.

Личный вклад соискателя в исследование

Автором лично проведена выкопировка данных из первичной медицинской документации, проведена статистическая обработка и анализ массива данных, курация всех пациенток, вошедших в исследование, на этапе стационара. Участие автора в сборе первичного материала – более 90%, в обобщении, анализе и внедрении результатов работы в практику, подготовке и публикации научных статей – 100%. Все научные положения и выводы работы автором сформулированы лично.

Структура и содержание диссертационной работы

Диссертация изложена на 114 страницах, состоит из введения, 7 глав, заключения и списка литературы.

Введение раскрывает актуальность научного поиска неинвазивного теста наружного генитального эндометриоза. Изложены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, сформулированы цель и направленные на её достижение задачи. Перечислены методы статистического анализа данных.

Первая глава представляет обзор литературы, раскрывающий современное состояние проблемы неинвазивной диагностики эндометриоза. В формате контраверсий представлены мировые достижения в диагностике

эндометриоза на основе биомаркеров, неоднородность имеющихся на сегодняшний день результатов.

Вторая глава подробно описывает методологию и методы исследования: дизайн, контингент вошедших в исследование пациенток, примененные лабораторные и инструментальные методы.

В третьей главе представлен анализ клико-анамнестической характеристики обследованных пациенток. Показана сопоставимость групп по основным показателям и выявлены статистически значимые различия, расцененные как клико-анамнестические факторы риска наружного генитального эндометриоза.

В четвертой главе представлен анализ результатов лабораторных и инструментальных методов обследования. Обнаружены статистически значимые различия в концентрации сывороточного билирубина и АЧТВ между пациентками с наружным генитальным эндометриозом и без такового.

Пятая глава содержит результаты молекулярно-биологического исследования концентраций 10 циркулирующих микроРНК. Автором показано статистически значимое различие концентрации miR-183 между пациентками с наружным генитальным эндометриозом и контрольной группой. Вместе с тем ни одна из изученных микроРНК не позволяла дифференцировать эндометриоз в когорте пациенток с нарушенной фертильностью. Анализ концентраций микроРНК обнаружил статистически значимо более высокую экспрессию miR-200a у пациенток обеих групп со спаечным процессом в малом тазу.

Шестая глава посвящена научному обоснованию предлагаемого автором алгоритма неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на основе концентрации билирубина, АЧТВ и концентраций циркулирующих микроРНК.

В седьмой главе — обсуждении полученных результатов — автор соотносит полученные им результаты с результатами других исследователей,

показывая противоречия выявляемых клинико-анамнестических характеристик женщин с эндометриозом.

Соответствие содержания автореферата

основным положениям диссертации

Автореферат последовательно освещает методологию и методы исследования проведенной работы, в полной мере отражает основное содержание диссертации и содержит научное обоснование положений, выносимых на защиту, выводов и практических рекомендаций.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

В качестве научной дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

1. Существуют ли ограничения у метода расчета вероятности наружного генитального эндометриоза на основании математической модели «АЧТВ+билирубин»?
2. Возможно ли применение разработанных моделей для диагностики наружного генитального эндометриоза I стадии, учитывая, что данная группа пациенток не представлена в диссертационной работе?
3. Оценивалось ли влияние приема гормональной терапии на изучаемые параметры и маркеры?

Заключение

Диссертационное исследование Новгинова Дмитрия Сергеевича является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи — повышение эффективности неинвазивной диагностики наружного генитального эндометриоза на основании новых маркеров диагностики заболевания, имеющей важное практическое значение для современной гинекологии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о присуждении 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 22.01.2024 г., а её автор, Новгин Дмитрий Сергеевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом гинекологии и
эндокринологии
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
доктор медицинских наук
(3.1.4. Акушерство и гинекология)
профессор, профессор РАН

 Мария Игоревна Ярмолинская

Подпись профессора РАН, д.м.н., профессора Ярмолинской М.И.
удостоверяю:

Ученый секретарь
ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
кандидат медицинских наук



 Ольга Владимировна Пачулия

« 05 » апреля 2024 г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждения «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
199034, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3,
Тел. +7 (812)3289820, E-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com