ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации Доброхотовой Юлии Эдуардовны на диссертацию Малышкиной Дарьи Андреевны на тему: «Участие естественных киллеров в патогенезе лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4. - Акушерство и гинекология

Актуальность исследования

Диссертационное исследование Малышкиной Д.А. посвящено чрезвычайно актуальной проблеме современного акушерства и гинекологии – изучению патогенеза и разработке новых методов диагностики лейомиомы матки (ЛММ) у женщин репродуктивного возраста. Несмотря на то, что в последние годы опубликовано множество научных работ по данной теме, пока не достигнуто полного консенсуса в вопросах этиопатогенетического органосохраняющего лечения данной широко распространенной доброкачественной опухоли матки. Отмечается снижение среднего возраста женщин, страдающих симптомной ЛММ, в динамике последних десятилетий. В то же время, значительно возрастает средний возраст планирования рождения первого ребенка, что приводит к манифестированию различных гиперпролиферативных заболеваний, в т.ч. ЛММ, у будущих матерей и снижает их репродуктивный потенциал.

Известно, что пролиферирующая ЛММ является наиболее неблагоприятным клинико-морфологическим вариантом течения заболевания, склонна к рецидивированию, часто сочетается с опухолями яичников и гиперплазией эндометрия. Между тем, в клинической практике нет достоверных методов оценки наличия пролиферативной активности ЛММ на дооперационном этапе, что делает данный диагностический поиск

ретроспективным, основанным на исследовании уже удаленных миоматозных узлов. Данные литературы последних лет дают основания полагать, что пролиферация клеток ЛММ находится под контролем механизмов врожденного иммунитета, а именно, естественных киллеров (ЕК) с цитотоксической активностью, которые реализуются на уровне эндометрия, вполне доступного для исследования в ходе диспансерного наблюдения женщин, страдающих данным заболеванием.

Все указанное выше делает диссертационную научно-исследовательскую работу Малышкиной Д.А. весьма актуальной и значимой.

Обоснованность и достоверность полученных данных

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, являются достаточно обоснованными и статистически аргументированными. Диссертантом четко сформулирована цель работы: на основании изучения экспрессии рецепторов цитотоксичности естественными киллерами эндометрия и содержания цитокинов, регулирующих активность естественных киллеров на системном и локальном уровнях, уточнить патогенез лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста и разработать новые критерии диагностики пролиферативной активности опухоли.

Определенные автором 4 задачи сформулированы корректно и направлены на последовательное и логичное достижение поставленной цели.

Организация работы и использованные современные иммунологические методы обследования позволили диссертанту получить значимые для науки и практики результаты. На основании сравнения пациенток основной и контрольной групп были получены данные по факторам риска формирования ЛММ у женщин репродуктивного возраста. Массив пациенток с миомой матки был подразделен на подгруппы в зависимости от наличия пролиферативной активности опухоли, которая оценивалась по присутствию маркера пролиферации Ki 67 методом ПЦР, а также по наличию вторичных изменений в опухоли по данным рутинного

морфологического исследования. Это позволило выделить немногочисленные клинико-анамнестические особенности пациенток и значительные различия рецепторной активации и цитокиновой регуляции функции ЕК эндометрия при различных вариантах течения заболевания. Был также проведен анализ всех показателей в зависимости от размера доминирующего миоматозного узла.

Выводы диссертации вытекают из основных положений, представленных автором на защиту, имеют бесспорное научное и практическое значение. Обоснованность научных положений обусловлена достаточным числом пациентов, рациональным применением методов математической статистики. Степень доказанности полученных результатов не вызывает сомнений.

Научная новизна

В диссертационной работе Малышкиной Д.А. уточнены механизмы патогенеза ЛММ с учетом пролиферативных процессов в миоматозном узле и экспрессии рецепторов естественной цитотоксичности ЕК эндометрия, расположенного в зоне проекции доминирующего миоматозного узла. На основании полученных данных разработан новый способ диагностики пролиферативной активности ЛММ.

Показана взаимосвязь цитокинов, регулирующих активность ЕК (ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35), в сыворотке периферической крови и эндометрии у женщин с ЛММ больших размеров и наличием пролиферации в миоматозном узле.

Практическая значимость работы

Уточнены современные факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, а также выявлены клинико-анамнестические особенности пациенток с различными вариантами ЛММ.

Для использования в клинической практике предлагается новый способ диагностики пролиферативной активности клеток лейомиомы матки (Патент на изобретение № 2700003 от 12.09.2019 г.). Способ относится к

малоинвазивным, отличается высокой чувствительностью и специфичностью и может быть применен неоднократно в ходе длительного диспансерного наблюдения пациентки. Показано, каким образом данный метод может быть использован в алгоритме диагностики ЛММ у женщин репродуктивного возраста.

Сведения о внедрении в практику и апробации полученных результатов

Предложенный способ диагностики пролиферативной активности лейомиомы матки прошел предрегистрационные испытания в гинекологической клинике ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России и может быть внедрен в работу медицинских организаций 3 уровня. Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В. Н. Городкова» Минздрава России.

Полученные в работе результаты были широко обсуждены на многочисленных научно-практических мероприятиях международного, всероссийского и межрегионального уровня.

Сведения о полноте публикаций

По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 6 научных работ в рецензируемых научных журналах из списка ВАК, по материалам диссертации получен 1 патент РФ на изобретение. Материалы, представленные в публикациях, отражают основные результаты диссертационного исследования.

Соответствие содержания диссертации указанной на титульном листе специальности

Содержание диссертационной работы Малышкиной Д.А. соответствует специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, указанной на титульном листе.

Оценка содержания диссертации

Диссертация изложена на 172 страницах машинописного текста, работа иллюстрирована 52 таблицами и 5 рисунками. Структурно работа состоит из введения, обзора литературы, характеристики организации и методов исследования, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Библиография содержит 339 источников: 51 отечественных и 288 иностранных.

Во **введении** обоснованы актуальность выбранной темы, новизна, научная и практическая значимость, положения, выносимые на защиту, представлены данные об апробации и внедрении результатов.

Глава 1 – обзор литературы. Глава написана хорошим литературным языком и представляет собой развернутый аналитический обзор источников по вопросам этиологии, патогенеза, диагностики и лечения ЛММ. Особое внимание в обзоре литературы уделено анализу известных факторов риска заболевания, а также патогенетической роли хронического воспаления и реализации механизмов врожденного иммунитета у женщин с ЛММ.

Глава 2 – материалы и методы. В данной главе подробно описан дизайн исследования, организация его проведения, критерии включения, невключения. Обоснованы и представлены использованные в диссертации клинико-лабораторные методы исследования. В главе описаны использованные методы статистического анализа полученных результатов.

Глава 3 - клиническая характеристика обследованных групп. В главе представлена исчерпывающая клиническая характеристика пациенток всех групп и подгрупп исследования. Сравнение групп женщин с ЛММ и пациенток, не имеющих гиперпролиферативных заболеваний матки, позволило выделить факторы риска ЛММ на современном этапе. Анализ показателей анамнеза и клиники в подгруппах женщин в зависимости от наличия пролиферативной активности и вторичных изменений в доминирующем миоматозном узле показал практическое отсутствие

клинических маркеров различных вариантов течения заболевания, что делает необходимым дальнейший поиск дооперационных методов диагностики.

Глава 4 посвящена анализу данных собственных исследований, а именно особенностям содержания NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток эндометрия у женщин при различных вариантах лейомиомы матки, содержания ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35 на системном и локальном уровнях у пациенток с лейомиомой матки в зависимости от наличия пролиферативной активности и вторичных изменений доминирующего миоматозного узла, а также его размеров.

В главе 7 проведено подробное обсуждение полученных результатов и сопоставление их с многочисленными данными современных литературных источников.

Сформулированные в диссертационной работе Малышкиной А.И. выводы и практические рекомендации основаны на результатах выполненного исследования.

Содержание автореферата соответствует основным положениям диссертации. Принципиальных замечаний к диссертации не имеется.

Заключение

Диссертация Малышкиной Дарьи Андреевны «Участие естественных киллеров в патогенезе лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная задача, имеющая важное научно-практическое значение – на основании изучения участия механизмов врожденного иммунитета в патогенезе заболевания разработан новый малоинвазивный способ диагностики пролиферативной активности лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста.

По своей актуальности, объему проведенного исследования, уровню его исполнения, научной новизне, теоретической и практической значимости,

достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и возможности практического использования полученных научных данных представленная работа соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. N 842 (в редакциях Постановления от 21.04.2016 г. № 335, от 26.05.2020 г. № 751, от 26.01.2023 г. № 101), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:
доктор медицинских наук, профессор
заведующий кафедрой акушерства и
гинекологии лечебного факультета
федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
"Российский национальный исследовательский медицинский университет