научно-
охраны м
Ми

"25

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Малышкиной Дарьи Андреевны на тему «Участие естественных киллеров в патогенезе лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста» по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология, представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Актуальность избранной темы

Актуальность исследования обусловлена тем, что лейомиома матки (ЛММ) на сегодняшний день занимает лидирующую позицию в структуре гинекологических заболеваний среди женщин репродуктивного возраста. В последнее время отмечена тенденция к «омоложению» пациенток с миомой матки у женщин в условиях планирования беременности, а также увеличение числа беременных женщин позднего репродуктивного возраста с миомой матки. Имея все признаки доброкачественной опухоли, лейомиома матки характеризуется чрезмерной аккумуляцией экстрацеллюлярного матрикса, представленного преимущественно фибриллами коллагена, фибронектином и протеогликанами. Изучение механизмов развития и роста опухоли данного типа выявило особую роль иммунных нарушений в этом процессе. Основной контроль и продукция цитокинов и ростовых факторов в миоматозном узле и окружающих тканях осуществляется иммунокомпетентными клетками. Однако, к настоящему времени недостаточно изучены особенности функционирования естественных киллеров (ЕК) при этом заболевании, которые играют особую роль в противоопухолевом иммунитете, уровень их цитотоксичности зависит от активации мембранных рецепторов. Известно, что к таким рецепторам относятся лектино-подобные рецепторы, киллерные иммуноглобулин-подобные рецепторы (KIR), а также рецепторы естественной цитотоксичности (NCR). Ранее показано, что при лейомиоме матки, независимо от клинических вариантов, увеличивается активность ЕК, инвазирующих эндометрий, в частности, быстрый рост опухоли наблюдался на фоне снижения экспрессии KIR рецепторов эндометриальными ЕК. Считается, что лиганды NCR рецепторов присутствуют на мембране

опухолевых клеток, в результате активации ЕК через рецепторы данного типа запускается каскад цитотоксических реакций. Однако механизмы их функционирования при лейомиоме матки изучены недостаточно.

Нет единых подходов в дооперационной диагностике и прогнозировании характера роста ЛММ. В связи с этим существует необходимость в разработке малоинвазивных способов, позволяющих дифференцировать характер роста опухоли.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Малышкиной Д.А., посвященная изучению экспрессии рецепторов цитотоксичности естественными киллерами эндометрия и содержания цитокинов, регулирующих активность естественных киллеров на системном и локальном уровнях у женщин репродуктивного возраста и разработке новых критериев диагностики пролиферативной активности опухоли несомненно актуальна.

Научная новизна полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Научная новизна проведенного исследования не вызывает сомнений. Установлено, что степень активности естественных киллеров эндометрия является одним из звеньев патогенеза лейомиомы матки и она взаимосвязана с пролиферативными процессами в миоматозном узле. Впервые выявлено, что уровень активации эндометриальных естественных киллеров у женщин репродуктивного возраста с ЛММ различается в зависимости от наличия пролиферативных процессов в опухоли. При отсутствии пролиферации в миоматозных узлах наблюдается увеличение количества ЕК, экспрессирующих рецепторы естественной цитотоксичности (NCR).

Установлено, что наличие пролиферации в миоматозном узле ассоциируется с низким уровнем эндометриальных ЕК с фенотипами NKp44+ и NKp44+NKp46+. Большой размер миоматозных узлов и наличие пролиферативной активности ассоциируется с низким уровнем NKp44+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток в эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла.

Впервые установлена значимость оценки содержания NKp44+ и NKp46+ лимфоцитов в CD56+ гейте для диагностики пролиферативной активности ЛММ (Патент на изобретение № 2700003 от 12.09.2019 г.).

Показано, что основные иммунорегуляторные события у женщин с ЛММ происходят на уровне эндометрия, расположенного в проекции доминирующего миоматозного узла. При этом основными цитокинами, регулирующими цитотоксическую активность естественных киллеров эндометрия и наличие пролиферации в миоматозном узле, являются ИЛ-27 и ИЛ-18. Впервые выявлены особенности содержания цитокинов, регулирующих активность ЕК (ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35) у женщин с лейомиомой матки на системном и локальном уровнях. В периферической крови отмечается снижение уровня ИЛ-18 и повышение ИЛ-27, имеет место повышение содержания ИЛ-27 в

эндометрии, расположенном в проекции миоматозного узла, а при вторичных изменениях в узле – увеличение уровня ИЛ-35, а также обнаружено снижение уровня всех цитокинов в миоматозном узле. Установлено, что наличие у пациенток пролиферации в миоматозном узле сочетается с более высоким, чем у женщин контрольной группы, сывороточным уровнем ИЛ-27. Более высокое сывороточное содержание ИЛ-18 и ИЛ-27 у женщин с миомой матки ассоциируется с большими пролиферирующими миоматозными узлами. В миоматозном узле, независимо от размера и наличия пролиферации, отмечается низкий уровень ИЛ-35 по сравнению с эндометрием.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Диссертационное исследование Малышкиной Д.А., вносит значительный вклад в установление новых патогенетических звеньев развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста с учетом пролиферативных процессов в миоматозном узле и экспрессии рецепторов естественной цитотоксичности ЕК эндометрия, расположенного в зоне проекции доминирующего миоматозного узла.

Исследование имеет несомненную практическую значимость: уточнены современные факторы риска развития лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, а также выявлены клинико-анамнестические особенности пациенток с различными вариантами ЛММ. Разработан новый способ диагностики пролиферативной активности клеток лейомиомы матки, предложены дополнения к алгоритму диагностики данного заболевания у женщин репродуктивного возраста.

Обоснованность и достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций

Количество пациентов, включенных в работу, является достаточным (в исследование включено 129 пациенток), что совместно с тщательно продуманными дизайном исследования подтверждает его достоверность. В ходе работы были применены современные стандартизированные методы клинического и лабораторного обследования пациентов. Для статистической обработки полученных данных были использованы таблицы «Microsoft Excel» и пакет статистической программы «Statistica V10» (StatSoft Inc., США) с применением современных статистических методов. Избранные методологические подходы отвечают цели и задачам данной диссертационной работы. Полученные результаты статистической обработки данных отражены в таблицах и рисунках, наглядно показывающих степень достоверности и доказательность выводов, практических рекомендаций и основных положений, сформулированных в работе.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Основные результаты исследования, проведенного Малышкиной Дарьей Андреевной, имеют важное значение для практического здравоохранения, позволяя обосновать целесообразность и актуальность определения содержания NKp44+ и NKp46+ лимфоцитов в CD56+ гейте для диагностики пролиферативной активности ЛММ.

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. 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.

Результаты исследования могут быть применены в работе врачей акушеров-гинекологов женских консультаций, гинекологических стационаров.

Выводы, полученные в результате проведенного исследования, целесообразно использовать в разработке образовательных программ для подготовки ординаторов акушеров-гинекологов, а также для профильных слушателей на факультетах дополнительного профессионального образования и программ повышения квалификации.

Принципиальных замечаний нет.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертационной работы, подробно описаны материалы и методы исследования, представлены выводы и практические рекомендации, что позволяет оценить новизну исследования, а также ее практическую и научную значимость. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационного исследования отражены автором в 16 печатных работ, из них 6 – в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ для публикаций научных результатов диссертаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Малышкиной Дарьи Андреевны на тему «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, содержащей решение актуальной научной задачи: расширены представления о

состоянии пролиферативных процессов в миоматозном узле и экспрессии рецепторов естественной цитотоксичности естественных киллеров эндометрия, расположенного в зоне проекции доминирующего миоматозного узла, разработан новый способ диагностики пролиферативной активности клеток лейомиомы матки, что имеет важное значение для науки и практического здравоохранения.

Диссертационная работа Малышкиной Дарьи Андреевны соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакциях Постановления от 21.04.2016 г. № 335, от 26.05.2020 г. № 751, от 26.01.2023 г. № 101), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а диссертант заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология.

Отзыв о научно-практической ценности диссертации Малышкиной Дарьи Андреевны на тему «Участие естественных киллеров в патогенезе лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.4 – Акушерство и гинекология обсужден и утвержден на заседании Ученого совета федерального государственного бюджетного учреждения «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 10 от 23.07.2024 г.).

Доктор медицинских наук, доцент,
Специальность 3.1.4 – Акушерство и гинекология
Заместитель директора