Отзыв

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, профессора кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Линде Виктора Анатольевича 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 избранной темы

Миома матки (ММ) патология ещё лет 20-30 назад широко распространённая в основном среди женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Однако последние десятилетия ММ неуклонно «молодеет» и всё чаще самым непосредственным образом нарушает репродуктивные планы пациенток.

Известно, что рост миоматозного узла (МУ) может быть обусловлен различными механизмами - усиленной клеточной пролиферацией (пролиферирующая ММ) или вторичными изменениями и активным накоплением компонентов внеклеточного матрикса (простая ММ). В итоге, формируются два различных клинико-морфологических варианта ММ, которые требуют различных подходов к органосохраняющему лечению у женщин репродуктивного возраста. Между тем, на дооперационном этапе не существует убедительных методов диагностики наличия и активности пролиферативного процесса в МУ. В связи с этим поиск малоинвазивных способов, позволяющих дифференцировать характер роста опухоли для выбора наиболее эффективной тактики лечения пациенток и предотвращения радикального оперативного вмешательства, чрезвычайно актуален.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В диссертации автор обосновывает научные положения, выводы и практические рекомендации, используя рациональное планирование дизайна и обширный объем материала, а также современные методы исследования, что обеспечило получение статистически значимых результатов.

Основные положения диссертационного исследования представлены в аргументированной, конкретной и достоверной форме, полностью отражая суть выполненной работы.

Выводы диссертации соответствуют поставленной цели и задачам, практические рекомендации четко сформулированы и вытекают из материала диссертации.

Достоверность и научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов, выводов и рекомендаций обусловлена достаточным объёмом выборки (в исследование включены 129 пациенток, 82 из которых были прооперированы по поводу симптомной ММ и дополнительно подразделены на подгруппы в зависимости от наличия пролиферации в доминирующем МУ и наличия вторичных изменений), четко сформулированными целью, задачами, критериями включения и невключения в исследование, использованием современных методов обследования и статистической обработки данных.

В работе впервые показано, что наличие пролиферативных процессов в миоматозном узле у женщин репродуктивного возраста зависит от особенностей активации эндометриальных естественных киллеров (ЕК), а именно, от уровня ЕК, экспрессирующих различные рецепторы естественной цитотоксичности (NCR). Причем, локализуются эти клетки в участках эндометрия, расположенного в проекции доминирующего миоматозного узла. На основании оценки содержания NKp44+ и NKp46+ лимфоцитов в популяции

ЕК эндометрия был разработан новый способ диагностики пролиферативной активности ММ. Получен патент РФ на изобретение.

В диссертационной работе впервые выявлены особенности содержания цитокинов, регулирующих активность ЕК (ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35) у женщин с миомой матки на системном и локальном уровнях в зависимости от наличия пролиферации и вторичных изменений в МУ, а также от его размеров.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные в ходе проведенного Дарьей Андреевной Малышкиной исследования результаты имеют неоспоримое значение как теоретическое, так и практическое, так как они дополняют и расширяют представления о механизмах формирования различных клинико-морфологических вариантов ММ у женщин репродуктивного возраста. Также уточнены современные факторы риска развития миомы матки у молодых женщин и выявлены клинико-анамнестические особенности пациенток с различными её вариантами.

Разработанный малоинвазивный способ диагностики пролиферативной активности ЛММ отличается высокой чувствительностью и специфичностью, а также является практически воспроизводимым в лаборатории медицинской организации 3 уровня. Предложены дополнения к алгоритму диагностики данного заболевания. Применение данного способа позволит реализовать персонифицированный подход к диагностике и лечению ММ у пациенток репродуктивного возраста.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты диссертационного исследования и обоснованные выводы позволяют рекомендовать применение предложенного способа диагностики пролиферативной активности ММ у женщин репродуктивного возраста в медицинских организациях акушерско-гинекологического профиля 3 уровня.

Теоретические положения и выводы исследовательской работы, несомненно, могут быть использованы в учебном процессе кафедр акушерства и гинекологии высших учебных заведений и слушателей дополнительного профессионального образования по специальности «Акушерство-гинекология».

Оценка содержания диссертации, ее завершенность

Диссертационная работа написана в традиционном стиле на 172 страницах компьютерного текста и состоит из введения, глав «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Клиническая характеристика женщин основной группы», «Результаты собственных исследований», обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Список литературы состоит из 339 источников, в том числе 51 российских и 288 зарубежных. Работа иллюстрирована 52 таблицами и 5 рисунками.

Во введении диссертантом обоснована актуальность темы, указаны цель и задачи, научная новизна, научно-практическая значимость исследования, изложены основные положения, выносимые на защиту, приведены сведения об апробации.

Первая глава представляет собой обширный анализ отечественной и зарубежной литературы за последние годы. В ней отражены современные представления об эпидемиологии, факторах риска, патогенезе, принципах и методах диагностики и лечения ЛММ. Особое внимание уделено роли хронического воспаления и нарушений иммунной системы, в частности, врожденного иммунитета, в патогенезе ММ. Данные литературы систематизированы и логично изложены.

Во второй главе подробно и четко отражены материалы и методы исследования, описана общая структура работы, критерии включения/невключения, способы формирования исследуемых групп, подробно разъяснены использованные методики исследования. Автор приводит подробное описание использованных методов статистической обработки полученных результатов.

В третьей главе автор приводит подробную оценку обследованных женщин по особенностям акушерско-гинекологического и соматического анамнеза в зависимости от различных клинико-морфологических вариантов ММ. Детально представлены данные по особенностям клинического течения заболевания у женщин с пролиферирующей опухолью, а также в зависимости от наличия вторичных изменений в МУ.

В четвертой главе, посвященной результатам собственных исследований, диссертант подробно представляет данные, полученные в результате иммунологических методов обследования. Описаны особенности содержания NKp44+, NKp46+ и NKp44+NKp46+ ЕК клеток эндометрия у женщин при различных вариантах лейомиомы матки, концентрации ИЛ-18, ИЛ-27, ИЛ-35 на системном и локальном уровнях у пациенток. Приведены данные по содержанию этих цитокинов на системном и локальном уровнях у пациенток основной группы в зависимости от наличия пролиферации и вторичных изменений в доминирующем МУ.

В пятой главе «Обсуждение полученных результатов» автор проводит обобщение наиболее значимых результатов диссертационной работы и сравнивает их с данными других исследований, посвященных изучению данной проблемы. В результате автором формулируется научная гипотеза о роли особенностей активации и цитокиновой регуляции клеток врожденного иммунитета в патогенезе ММ у женщин репродуктивного возраста и обосновывается алгоритм применения этих данных в клинической практике.

Выводы и практические рекомендации, сформулированные на основе проведенного исследования, логично следуют из полученных результатов и полностью соответствуют поставленным задачам.

Основные положения научной работы и результаты диссертационного исследования, выполненного Д.А. Малышкиной, доложены на международных и всероссийских конгрессах, межрегиональных научно-практических конференциях и представлены в 16 опубликованных печатных работах, в том числе 6 из них в журналах, рецензируемых ВАК РФ, по

результатам исследования получен 1 патент РФ на изобретение.

Автореферат диссертации в полном объеме отражает материалы диссертационной работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационную работу Д.А. Малышкиной по актуальности, практической значимости и методологическому подходу к решению поставленных задач однозначно следует оценить положительно. Материал изложен логично и последовательно, в научном стиле, доступным для понимания языком.

Принципиальных замечаний по работе нет.

Заключение

Таким образом, 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, в которой содержится решение научной задачи гинекологии – разработка новых методов диагностики пролиферативной активности миомы матки на основании изучения особенностей активации естественных киллеров эндометрия, имеющей существенное значение для практического здравоохранения, а именно, для акушерства и гинекологии.

По актуальности поднятой проблемы, применённому комплексу методов, новизне и достоверности результатов представленная работа Малышкиной Дарьи Андреевны полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 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:

Профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации доктор медицинских наук, профессор