

ОТЗЫВ

официального оппонента **Коваленко Людмилы Васильевны** доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой патофизиологии и общей патологии бюджетного учреждения высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет» на диссертационную работу Карапетян Ольги Владимировны на тему: «Процессы воспаления и апоптоза в тканях эндометрия при формировании гиперплазии», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология в диссертационный совет **24.2.318.01** на базе Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»

Актуальность исследования.

Несмотря на открытие и описание уже более десяти различных вариантов повреждения и гибели клеток, воспаление и апоптоз остаются в числе самых значимых и изучаемых причин клеточного повреждения при развитии патологии. В центре проведенного научного исследования гиперпластические процессы эндометрия. С одной стороны известно, что ключевым фактором развития гиперплазий эндометрия (ГЭ) является хроническая стимуляция эндометрия избыточным количеством эстрогенов при недостаточности со стороны прогестина. Однако, по мнению ряда авторов, развитие гиперпластических процессов в эндометрии далеко не всегда происходит на фоне гиперэстрогемии, следовательно, существуют и другие механизмы, лежащие в основе патогенеза данной патологии. Отмечается возможность мутаций различных генов, которые участвуют в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза, приводят к повышенной пролиферации желез эндометрия, и соответственно к ГЭ с возможной последующей трансформацией в рак эндометрия (РЭ). С другой стороны, широкая распространенность гиперплазий эндометрия, которая по данным разных авторов составляет от 10 до 50% среди всех гинекологических заболеваний, выводит на первый план необходимость совершенствования диагностических и лечебных подходов при ГЭ. Этот в свою очередь должно способствовать снижению рисков развития злокачественных новообразований репродуктивной системы, среди которых рак эндометрия по распространенности находится на 2-м месте после злокачественных опухолевых заболеваний молочной железы, а в общей структуре онкологической заболеваемости РФ доля пациенток со злокачественными новообразованиями эндометрия составляет около 7%.

Таким образом, проведенное научное исследование О.В. Карапетян, посвященное изучению роли воспалительных изменений и реакций компонентов системы апоптоза при гиперплазиях эндометрия, является весьма актуальным.

Достоверность и новизна результатов исследований, изложенных в диссертации.

Степень достоверности полученных результатов, обоснованность выводов и их соответствие заявленным задачам работы определяется достаточным объемом выборки пациенток при проведении исследования, количеством и качеством проведенных диагностических исследований, использованием метрологически поверенных средств измерений, адекватными методами статистической обработки данных. Высокотехнологичные исследования выполнялись в аттестованных научных лабораториях Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Представленные в работе результаты исследований грамотно документированы, материал сопровождается таблицами, рисунками, иллюстрациями. Объем и качество материала соответствует подходам и принципам доказательной медицины.

Материалы диссертационного исследования представлены и обсуждены на научно-практических конференциях, симпозиумах и форумах различного уровня, включая конгрессы международного уровня: VIII Всемирный конгресс по патофизиологии (ICP 2018) (5-8.09.2018; Братислава, Словакия); 2nd European Conference on Gynecology, Obstetrics & Reproductive Health (1-2.08.2019; Париж, Франция); онлайн форум «Онкология, патоморфология и патофизиология: от теории к практике» (6-9.10.2020; Симферополь-Алушта); 15-ом Всемирный конгресс по воспалению (WCI2022) (5-8.06.2022; Рим, Италия); 9 Конгресс Международного общества по патофизиологии (ISP2023) (Белград, Сербия); 9 международный конгресс по акушерству и гинекологии ((ICGO-2023) (17-19.08.2023; Лиссабон, Португалия), I Евразийский конгресс по патофизиологии (3-6 июня 2024; Москва). Апробация диссертации проведена на совместном заседании сотрудников кафедры общей и клинической патофизиологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 8 от 13.06.2024 года)

На основании диссертационной работы и предоставленных материалов можно сделать вывод, что научное исследование построено и выполнено в полном объеме с глубоким анализом достаточного количества актуального материала, положения диссертации не вызывают сомнений и возражений, что обусловило достоверность приводимых в диссертации научных положений, выводов и рекомендаций.

Научная новизна исследования.

Впервые показано, что при простой ГЭ на фоне повышения показателей внутриматочных гормонов, на фоне системной и локальной гиперэстрогении, в эндометрии формируется рецепторный дисбаланс, проявляющийся изменением экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону. А при прогрессировании процесса ГЭ до комплексных и атипических форм, разница уровней экспрессии нивелируется, что указывает на гормонозависимую составляющую в генезе простой ГЭ. При комплексной и атипической гиперплазии гормональный дисбаланс сохраняется, но как правило не превышает уровень дисбаланса при простой гиперплазии, что особенно проявляется при исследовании уровня гормонов на локальном уровне. При комплексной и атипической ГЭ, как показали иммуногистохимические (ИГХ) исследования общего лейкоцитарного антигена (CD45), уровня неспецифических протеиназ, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов в маточных смывах, впервые продемонстрировано нарастание лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации эндометрия по мере усиления тяжести гиперплазии. Таким образом, впервые показана важная роль воспаления в прогрессировании гиперплазий и возможное его участие в процессах малигнизации эндометрия. Предложен термин, описывающий связанное с гиперплазией эндометрия воспаление: «воспаление, ассоциированное с гиперплазией эндометрия». Установлено, что воспаление при ГЭ имеет неспецифический характер. На фоне усиления воспалительных проявлений в эндометрии при атипической гиперплазии показано снижение экспрессии маркера апоптоза CD95, что свидетельствует о параллельном снижении готовности клеток эндометрия к апоптозу. Проведенными исследованиями показано, что использование гормональной терапии при лечении ГЭ способствует нормализации гормонального гомеостаза на локальном уровне и снижению активности местных маркеров воспаления, определение которых может применяться для оценки эффективности проводимого лечения гиперплазий

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

В ходе выполнения диссертационного исследования полученные материалы и результаты достаточно обоснованы, подтверждают участие автора диссертационной работы в подготовке к исследованию, постановке эксперимента, разностороннем анализе полученных экспериментальных данных, достаточное количество исследований и наблюдений с использованием современных экспериментальных и статистических способов оценки полученных данных. Работа осуществлялась с использованием метрологически обеспеченных средств измерения и необходимого оборудования,

предназначенного для получения надёжной информации и достижения требуемой точности результатов. Результаты диссертационного исследования представлены на научно-практических конференциях Всероссийского и международного уровней.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Диссертантом разработаны и предложены дополнительные способы доступной малоинвазивной диагностики и критерии их оценки для прогноза течения ГЭ с помощью исследования маркеров, отражающих характер воспалительных изменений в эндометрии. Определение уровня содержания цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6 и TNF- α , активности эластазы, кислотостабильных ингибиторов (КСИ) протеиназ в маточных смывах, а также степень экспрессии CD45 можно использовать в качестве дополнительных критериев выраженности гиперпластических процессов в эндометрии и рекомендовать дальнейшее их изучение для прогноза малигнизации гиперпластических процессов. Предложено определение уровня внутриматочных гормонов для дополнительной оценки степени гормональных нарушений и течения гиперпластических процессов эндометрия, который показывает более высокую степень достоверности изменений в состоянии эстрогенов и прогестерона. Полученные в ходе исследований данные расширяют представление об участии ряда маркеров воспаления и апоптоза в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия и обосновывают использование малоинвазивных внутриматочных исследований к дальнейшему изучению процессов ремоделирования эндометрия и лечения гиперплазий. На основании данного подхода показана эффективность применения агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (аГн-РГ) в качестве препаратов выбора при лечении тяжелых форм ГЭ на первом этапе и последующим использованием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с целью противорецидивной терапии на втором этапе. Обоснована целесообразность включения противовоспалительной терапии в комплекс лечения тяжелых форм ГЭ.

Оценка содержания диссертации.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной описанию материалов и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, перечня литературных источников. Текст диссертации изложен на 140 страницах, включает 4 таблицы и 35 рисунков. Список литературы состоит из 258 источников.

В главе «Введение» произведен мониторинг достаточного числа актуальной научной информации по тематике диссертационного исследования. На основании, сделано обоснование научной новизны выбранной тематики, её актуальности, адекватно сформулирована цель, задачи исследования, доказана теоретическая и практическая значимость исследования, также сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В главе «Обзор литературы» проведен анализ имеющихся литературных источников по теме диссертационного исследования. Раскрыты вопросы этиопатогенеза пролиферативных процессов эндометрия, основные механизмы формирования патологии эндометрия, актуальные научные взгляды об развитии патологии, освещена недостаточная исследованность взаимосвязи развития патологии эндометрия и активности протеиназ-ингибиторной системы, системы апоптоза и воспалительных изменений в тканях эндометрия, проанализированы современные методы лечения и профилактики заболевания, подробно освещены перспективы, недостатки и нерешенные вопросы с позиций эффективного лечения патологии эндометрия.

Глава "Материал и методы исследования" оформлена диссертантом грамотно, верно, описаны используемые материалы и методы исследования, даны исчерпывающие характеристики научного уровня, методического обеспечения изучаемой проблемы. Методы исследования в диссертационной работе, включая использованную модель классического патофизиологического эксперимента, правильны, информативны и в комплексе позволяют решить поставленные задачи.

В главах 3, 4 и 5 автор приводит результаты собственных исследований на основании оценки морфологической, иммуногистохимической характеристик патологического процесса, анализа изменений воспалительного и гормонального фона при гиперплазии эндометрия. Произведена оценка эффективности различных методов лечения у пациенток с патологией эндометрия.

В заключении, на основании адекватного обсуждения полученных данные, выдвинут ряд аргументированных положений, важных как в научном, так и в практическом значении для медицины. Сформулированные выводы и практические рекомендации полностью соответствуют целям и поставленным задачам диссертационного исследования, доказательны и обоснованы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.

Полученные в диссертационной работе результаты являются актуальными и могут использоваться в качестве дополнительных критериев оценки степени выраженности пролиферативного процесса, дать прогноз в отношении риска озлокачествления процесса и смоделировать более эффективную стратегию лечения и оценку эффекта лечебного процесса.

Результаты диссертационного исследования внедрены и используются в учебной работе кафедры общей и клинической патофизиологии, кафедры базисной и клинической фармакологии, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, в диагностической работе Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», а также в диагностической и лечебной работе ряда лечебных учреждений г. Симферополя, в том числе клиник ООО «Гемокод-Крым» и ООО «Гемокод+».

Полнота опубликования основных результатов исследования и соответствие автореферата основным положениям диссертации.

Количество и качество научных публикаций соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации. Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на всероссийских и международных научных форумах. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 – в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук и издания, приравненные к ним. Три публикации индексируются в базе Scopus, одна из которых в журнале категории квартиля Q1. Материалы исследований легли в основу опубликованной монографии.

Автореферат диссертации составлен с соблюдением установленных требований, даёт полное представление о сути выполненной научной работы и соответствует основным положениям диссертации.

Замечания.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. В тексте имеются отдельные стилистические неточности, опечатки, несогласованные и сложные по

восприятию предложения, отмечается некоторая перегруженность списка литературы. Причем если в списке литературы более 70% источников представлено за последние 5 лет, что является несомненным достоинством работы, то с другой стороны в абсолютном большинстве преобладают зарубежные издания и статьи. Указанные недочеты не носят принципиального характера, не отражаются на общей положительной оценке работы и никак не уменьшают научной и практической значимости проведенного исследования. Как любое интересное и оригинальное исследование, работа О. В. Карапетян вызвала ряд вопросов.

Вопросы к диссертанту.

1. Как известно классическими маркерами воспалительного процесса являются цитокины. Почему в Вашем исследовании кроме цитокинов Вы определяли протеиназы и их ингибиторы? В чем их значение при воспалении?
2. Часто гиперплазии эндометрия сочетаются с формированием бесплодия. Насколько выявленные в Вашем исследовании изменения могут влиять на функционирование репродуктивной системы женщин?
3. Проводились ли исследования состояния биоценоза влагалища у обследованных женщин? Насколько нарушения в состоянии микрофлоры репродуктивной системы могут влиять на формирование гиперплазии эндометрия?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Карапетян Ольги Владимировны «Процессы воспаления и апоптоза в тканях эндометрия при формировании гиперплазии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, выполненной персонально диссертантом. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной задачи, характеризующейся раскрытием взаимосвязей гиперпластических процессов эндометрия с изменением маркеров воспаления и апоптоза, местного и системного гормонального фона, внедрением термина «воспаление, ассоциированное с гиперплазией эндометрия», а также обоснованием наиболее оптимальных подходов к терапии патологических процессов эндометрия, что имеет существенное значение для патофизиологии и практической медицины в целом.

Диссертация О. В. Карапетян по своей форме, использованным методам исследования, научному содержанию, актуальности изучаемой проблемы полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года

