

## ОТЗЫВ

официального оппонента Котиевой Инги Мовлиевны, доктора медицинских наук, профессора, и.о. проректора по научной работе, заведующей кафедрой патологической физиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Диссертационная работа Карапетян О.В. выполнена в области клинической патофизиологии и посвящена изучению патогенетических воспалительных и апоптотических механизмов развития гиперплазии эндометрия (ГЭ), а также обоснованию применения лечения с учетом влияния на формирование воспалительного процесса. Актуальность выбранной темы обусловлена как большой распространенностью гиперпластических процессов эндометрия в женской популяции, так и высоким риском малигнизации гиперплазий эндометрия, что несет в себе большие экономические затраты на лечение данного контингента больных. В настоящее время не вызывает сомнения роль абсолютной и относительной гиперэстрогении в развитии гиперплазий эндометрия. Но различные используемые методы коррекции гормонального фона во многих случаях не показывает эффекта от проводимого лечения, а риск малигнизации эндометрия не уменьшается. Рак эндометрия по распространенности

находится на 2-м месте после злокачественных опухолевых заболеваний молочной железы, а в Российской Федерации заболеваемость раком эндометрия в течение последних десяти лет увеличилась на 50% и в общей структуре онкологической заболеваемости доля пациенток со злокачественными новообразованиями эндометрия приближается к 10%.

Указанные факты направляют исследователей на изучение других механизмов, которые могут участвовать в развитии гиперплазий эндометрия, приводить к ремоделированию ткани, способствовать процессам малигнизации. Все больше и больше исследований проводится на молекулярно-генетическом уровне, что позволяет выявлять более тонкие механизмы формирования гиперплазий эндометрия.

Вышеуказанные обстоятельства, безусловно, дают право считать диссертационную работу Карапетян О.В., посвященную изучению патогенетических воспалительных и апоптотических механизмов развития ГЭ, а также влиянию используемых методов лечения на проявления гиперплазии с учетом развития воспалительного процесса.

**Степень достоверности и новизны результатов исследования, а также обоснование научных положений, выводов и рекомендаций.**

Целью диссертационного исследования Карапетян О.В. было установление значения активации воспалительных и апоптотических механизмов при развитии гиперплазии эндометрия и обоснование патогенетических подходов к гормональной коррекции на основе изучения влияния на степень воспалительных проявлений.

Для реализации данной цели был поставлен ряд объективных задач, логически вытекающих одна из другой.

Диссертационное исследование характеризуется продуманно построенным дизайном. В основе клинической части работы лежит разносторонняя оценка формирования гиперпластического процесса в эндометрии. В основе патофизиологических исследований лежит

разносторонняя оценка уровня гормонального фона и исследование различных маркеров воспаления и апоптоза преимущественно на локальном уровне при различных формах гиперплазий эндометрия. Отдельным большим блоком выступает исследование концентрации провоспалительных цитокинов и компонентов протеиназ-ингибиторной системы в маточных смывах, отражающих степень и характер воспалительных изменений в полости матки. В диссертации также выполнена оценка структурных нарушений в эндометрии с исследованием ИГХ маркеров воспаления и апоптоза. На всех этапах исследования автором использованы современные методы, которые полностью соответствуют поставленным задачам. Объем и качество материала соответствует подходам и принципам доказательной медицины.

Диссертация включает достаточный объем материала и количество наблюдений для подтверждения достоверности научных положений и выводов, изложенных в диссертации. Обработка полученных данных выполнена с использованием современных методов статистического анализа, с использованием параметрических (Т-критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Вилкоксона) критериев и корреляционного анализа, что подтверждает достоверность полученных данных.

Сформулированные научные положения и выводы, представленные в диссертационной работе Карапетян О.В., являются логичными, обоснованными и полностью вытекают из результатов собственных исследований. Выносимые на защиту научные положения аргументированы, отражают суть работы и соответствуют сделанным выводам.

**Научная новизна и практическая значимость результатов исследований, конкретные рекомендации по их использованию.**

В результате проведенного автором исследования впервые показано, что при прогрессировании процесса ГЭ до комплексных и атипических форм более достоверные результаты нарушения гормонального фона показаны с

использованием внутриматочного смыва и экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Биохимические исследования уровня неспецифических протеиназ, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов в маточных смывах показали четкую зависимость степени воспалительных изменений от формы гиперплазии. При более тяжелой форме гиперплазии степень воспалительных изменений нарастала пропорционально степени патологических изменений в эндометрии. Таким образом, показана важная роль воспаления в прогрессировании гиперплазий и возможное его участие в процессах малигнизации эндометрия, что послужило основанием для внедрения термина, описывающего связанное с гиперплазией эндометрия воспаление: «воспаление, ассоциированное с гиперплазией эндометрия». Иммуногистохимические исследования общего лейкоцитарного антигена (CD45), маркеров натуральных киллеров (CD56), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8a) и тканевых макрофагов (CD68) позволило сделать заключение о неспецифическом характере формирующейся воспалительной реакции. 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. 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.

Практические рекомендации, которые автор приводит в диссертационной работе, являются перспективными и полезными для практического здравоохранения и реальной клинической практики врачей-гинекологов и онкологов.

**Степень завершенности исследования в целом и качество диссертации и автореферата.**

Диссертационная работа Карапетян О.В. представляет собой классическое патофизиологическое исследование, имеет традиционную структуру и разделы. В тексте диссертации встречаются некоторые опечатки и неточности, однако они являются незначимыми по своей сути и не омрачают общее положительное впечатление от работы.

Стоит отметить, что в диссертационной работе и автореферате использовано большое количество актуальных иностранных литературных источников преимущественно последних 5-10 лет, ссылок на ведущие мировые организации и исследовательские группы, что свидетельствует о глубоком анализе литературы и показывает уровень подготовленности автора и эрудированности в рассматриваемых проблемах. Обзор литературы достаточно полно освещает современное состояние изучаемой проблемы, актуальность выбранной темы.

Во второй главе детально представлен дизайн работы, подробно описаны материалы и методы исследования, методы статистической обработки полученных экспериментальных данных.

Результаты диссертационного исследования изложены последовательно, структурировано, рисунки и микрофотографии приведены в хорошем качестве, снабжены указаниями описываемых структур, что делает их наглядными и легко воспринимаемыми.

Стоит отметить подробное изложение мыслей и гипотез в обсуждении, где автор максимально проработала различные источники литературы зарубежных и отечественных авторов, рассматривает различные патогенетические механизмы, которыми можно было бы объяснить полученные результаты.

Наглядной и познавательной представляется патогенетическая схема, приведенная в разделе обсуждения результатов, которая отражает основные звенья и роль исследуемых маркеров воспаления и апоптоза, а также отражают последовательность их участия в патогенезе ГЭ, что еще раз

демонстрирует эрудированность автора в молекулярных механизмах развития патологии.

Сформулированные автором выводы полностью согласуются с целью и задачами диссертационного исследования, логически вытекают из результатов проведенной работы.

#### **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 малигнизации и обосновать подбор более эффективной стратегии лечения.

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**

По материалам диссертации опубликовано 13 научных работ, среди которых 3 статьи опубликованы в журналах, индексируемых в международных базах Scopus и Web of Science, 2 статьи – в журнале перечня ВАК РФ. Результаты работы представлялись неоднократно на крупных Всероссийских и Международных научных форумах и конференциях.

Существенно, что по результатам проведенного исследования издана монография.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет. Тем не менее, имеются некоторые вопросы дискуссионного характера, а именно:

1. В основном степень гормонального дисбаланса при различных патологиях, в том числе и при гинекологических заболеваниях, оценивается по уровню гормонов в крови. Есть ли преимущество в определении уровня гормонов локально в внутриматочных смывах?
2. Известно, что процесс апоптоза затрагивает разные маркеры (каспазы), может идти по внешнему или внутреннему механизму. Вы говорите о процессах апоптоза по изучению двух ИГХ показателей: Bcl2 и CD95. Достаточно ли двух маркеров для характеристики апоптоза в эндометрии?
3. Насколько обосновано использование женщин с бесплодием в качестве относительного контроля при гиперплазии? Не могли ли другие факторы вносить определенную ошибку в представленные результаты?

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

### Заключение

Диссертационная работа Карапетян Ольги Владимировны «Процессы воспаления и апоптоза в тканях эндометрия при формировании гиперплазии», представленную к защите на соискание ученой степени является законченной научно-квалификационной работой, выполненной персонально диссертантом. Диссертационная работа содержит новое решение актуальной научной проблемы, характеризующейся раскрытием взаимосвязей гиперпластических процессов эндометрия и изменений маркеров воспаления, апоптоза, местного и системного гормонального фона

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», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 20.03.2021 № 426), в части требований, предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а ее автор Карапетян О.В. заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3 – патологическая физиология.

И.о. проректора по научной работе,  
заведующая кафедрой патологической  
физиологии федерального  
государственного бюджетного  
образовательного учреждения  
высшего образования  
«Ростовский государственный  
медицинский университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, доктор  
медицинских наук, профессор

20.08.2024



Котиева Инга Мовлиевна

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29  
E-mail: [okt@rostgmu.ru](mailto:okt@rostgmu.ru)  
Телефон, факс +7 (863)-201-43-90  
Сайт: <https://rostgmu.ru/>