

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Высшей школы развития
научно-образовательного потенциала Федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарёва»

Министерства науки и высшего образования

Российской Федерации

доктор технических наук, профессор

Сенин Петр Васильевич



(Handwritten signature)

2024 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Карапетян Ольги Владимировны: «Процессы воспаления и апоптоза в тканях эндометрия при формировании гиперплазии», представленной 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 диссертационного исследования

Диссертационная работа Карапетян О. В. посвящена проблематике пролиферативных процессов эндометрия, изучению новых звеньев патогенеза

и механизмов их развития, обоснованию подходов к лечению, что является одной из приоритетных задач фундаментальной и современной клинической медицины.

Проблема медицинской и социальной значимости последствий гиперпластических процессов эндометрия остается в числе актуальных задач медицины в связи с широкой их распространенностью. Гиперпластические процессы эндометрия обладают высоким риском малигнизации, который увеличивается в климактерическом периоде. В развитых странах ежегодно регистрируется несколько сотен тысяч новых случаев заболевания гиперплазией эндометрия (ГЭ). С другой стороны, рак эндометрия, который развивается на фоне гиперпластических процессов, по распространенности находится на втором месте после злокачественных опухолевых заболеваний молочной железы.

Стимуляция эндометрия эстрогенами считается основным фактором риска развития ГЭ, однако в настоящее время раскрываются новые причины, которые могут быть важными патогенетическими факторами, способствующие формированию гиперплазии. Отмечается возможность мутаций различных генов, которые участвуют в регуляции клеточной пролиферации и апоптоза. Расширяются представления о роли цитокинов, приводящих к повышенной пролиферации желез эндометрия. В связи с этим поиск молекулярно-биологических механизмов, вовлеченных в развитие гиперплазии эндометрия, вызывает интерес исследователей и приобретает все большую актуальность.

С учетом вышеизложенного, диссертационная работа Карапетян О. В., посвященная изучению роли воспалительных механизмов и реакции ряда факторов системы апоптоза в развитии патологических процессов эндометрия, поиску новых подходов к его коррекции представляет значительный научный и практический интерес.

Научная новизна исследования

В результате проведённых исследований диссертантом впервые показано, что при простой ГЭ на фоне повышения показателей внутриматочных гормонов при системной и локальной гиперэстрогении в эндометрии формируется рецепторный дисбаланс, проявляющийся изменением экспрессии рецепторов к эстрогену и прогестерону, 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 этом происходит нивелирование разницы показателей локального содержания гормонов (эстрогенов и прогестерона) и экспрессии рецепторов к ним в тканях эндометрия по уровню их относительных изменений.

Впервые при комплексной и атипической ГЭ на основании иммуногистохимического (ИГХ) исследования общего лейкоцитарного антигена (CD45), уровня неспецифических протеиназ, их ингибиторов и провоспалительных цитокинов в маточных смывах продемонстрировано нарастание лейкоцитарно-макрофагальной инфильтрации эндометрия по мере усиления тяжести гиперплазии, что доказывает важную роль воспаления в прогрессировании гиперплазий. Автором предложен термин, описывающий связанное с гиперплазией эндометрия воспаление, - «воспаление, ассоциированное с гиперплазией эндометрия». Впервые установлено, что воспаление при ГЭ имеет неспецифический характер, так как не выявлено существенных изменений содержания в строме таких популяций клеток, как натуральные киллеры (CD56) и цитотоксические Т-лимфоциты (CD8a), а также тканевые макрофаги (CD68).

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. Выявлена активация фактора роста сосудов VEGF при более тяжелых формах гиперплазий, наиболее выраженного при атипической ГЭ.

Проведенными исследованиями впервые 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

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научные положения и выводы, сформулированные в диссертационной работе, являются достоверными, что подтверждается использованием комплекса соответствующих современным требованиям методов исследования (клинической оценки состояния больных, УЗИ, инфекционный скрининг, гистероскопия, патоморфологическое и ИГХ исследования эндометрия, биохимические, энзиматические и иммуноферментные методы), проведенной адекватной статистической обработкой полученных данных.

Все исследования проводились на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории Медицинского института им. С.И. Георгиевского, часть морфологических исследований на базе лаборатории кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинского института им. С.И. Георгиевского с использованием оборудования, прошедшего метрологическую поверку и экспертизу.

Полученные автором результаты свидетельствуют о решении поставленных задач и обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы являются логическим следствием результатов проведенного исследования и согласуются со сформулированными в начале диссертационной работы задачами.

Практические рекомендации представляют интерес и могут быть успешно внедрены в клиническую практику.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационная работа Карапетян О. В. имеет важное значение для фундаментальной и клинической медицины, поскольку расширяет представления о роли воспаления и активации системы апоптоза в развитии пролиферативных процессов эндометрия, раскрывает новые механизмы патогенеза и обосновывает оптимальные подходы к их коррекции.

Полученные результаты служат основанием для будущих исследований и внедрения предложенного диагностического алгоритма и путей коррекции в клиническую практику в аспекте диагностики, лечения и профилактики разных видов гиперплазии эндометрия.

Оформление и содержание работы

Диссертационная работа Карапетян О. В. изложена в классическом стиле, на 140 страницах, написана в соответствии со всеми требованиями, предъявляемыми к кандидатским диссертациям, выполнена по общепринятому для научных работ плану.

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, раздела материал и методы исследования, четырех разделов результатов собственных исследований, раздела обсуждения результатов и заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка использованной литературы. Текст диссертации иллюстрирован 35 рисунками и 4 таблицами. Список литературы состоит из 258 источников.

В главе «Введение» произведен мониторинг достаточного числа актуальной научной информации по тематике диссертационного исследования 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.

Принципиальных замечаний к работе нет. В тексте диссертации встречаются незначительные опечатки, однако это абсолютно не снижает ценность и значимость работы автора, которая оценивается на высоком уровне.

В рамках научной дискуссии хотелось бы узнать мнение диссертанта по вопросу возможного сочетания гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом? Насколько часто хронический эндометрит сопровождает формирование гиперплазии эндометрия и если он присутствует, то его развитие носит первичный или вторичный характер? Существует ли в этом случае ограничение по использованию предлагаемого термина «воспаление, ассоциированное с гиперплазией эндометрия»?

Внедрение результатов исследования в практику

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+».

Основные результаты проведенного исследования неоднократно представлялись и обсуждались на научных мероприятиях, форумах, Всероссийских и Международных конференциях.

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 5 – в изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий ВАК

Российской Федерации или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, 3 публикации в изданиях, индексируемых в базе Scopus, 1 из которых в журнале квартиля Q1. Материалы исследований легли в основу опубликованной монографии.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Автореферат оформлен в соответствии с основными требованиями ВАК РФ и отражает основные результаты, полученные в проведенном исследовании. Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертация Карапетян Ольги Владимировны «Процессы воспаления и апоптоза в тканях эндометрия при формировании гиперплазии», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является научно-квалификационной работой, в которой имеется решение важной научно-практической задачи – раскрытие роли процессов воспаления и апоптоза в патогенезе развития пролиферативных процессов эндометрия и обоснование оптимальных подходов к лечению гиперплазии эндометрия. По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Карапетян О.В. соответствует требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842 (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 25.01.2024 № 62), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор

Карапетян О. В. заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры нормальной и патологической физиологии с участием сотрудников кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» « *дд* » *августа* 2024 года, протокол № *8*

Заведующий кафедрой

нормальной и патологической физиологии

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»

доктор медицинских наук, профессор



Власова Татьяна Ивановна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва» (ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва»).

Адрес: 430005, Республика Мордовия, г. Саранск, ул. Большевикская, д. 68.

Телефон: +7 (8342) 24-37-32

Официальный сайт: <https://mrsu.ru>

E-mail: mrsu@mrsu.ru

