

ОТЗЫВ

официального оппонента д.мед.н., профессора Коваленко Людмилы Васильевны о диссертации Шавровой Надежды Игоревны на тему «Разработка новых патогенетически обоснованных диагностических и лечебных подходов при гиперплазии эндометрия (экспериментально-клиническое исследование)», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология

Актуальность избранной темы диссертационного исследования

Диссертационная работа Шавровой Н.И. «Разработка новых патогенетически обоснованных диагностических и лечебных подходов при гиперплазии эндометрия (экспериментально-клиническое исследование)» является междисциплинарной и посвящена комплексному исследованию патофизиологических гиперпластических и воспалительных изменений в эндометрии под действием избытка эстрогенов, что относится к актуальному направлению современной патофизиологии для решения задач практической медицины.

В развитии гиперплазии эндометрия, по классическим представлениям, ключевую роль играет гиперэстрогения. Избыток эндогенных или введенных извне эстрогенов (или их биохимических аналогов) меняет морфологию органов-мишеней овариальных гормонов, среди которых центральное место занимает эпителий, выстилающий полость матки. Вследствие высокой рецептивной чувствительности, обусловленной мутациями, при ановуляции, опухолях яичников, а также при ятрогенных воздействиях и чрезвычайно распространенном ожирении или метаболическом синдроме, создаются условия для активации гиперплазии и эти явления носят выраженный патологический характер. Усугубляет данные процессы небольшое количество родов при непродолжительном грудном вскармливании, позднее наступление беременности при раннем менархе и поздней менопаузе, то есть редкие полные

репродуктивные циклы на фоне длительной активной стимуляции эндометрия по гипофизарно-овариальной оси, что характерно для большинства женщин в обществе с привычно невысокой рождаемостью. Множественные причины, как биологические, так и социально обусловленные, приводят к неуклонному росту частоты встречаемости и тяжести гиперплазии эндометрия.

Не менее важной составляющей патогенеза гиперплазии эндометрия является хроническое воспаление, особенно выраженное при атипических прогрессирующих формах, предшествующих развитию эндометриальной карциномы. Исследование данного патофизиологического пути структурных изменений эндометрия важно для создания эффективного подхода, основанного на выявлении диагностических маркеров воспаления и с точки зрения обоснования не хирургической, а органосохраняющей патогенетической коррекции в гинекологии и репродуктивной медицине.

Исходя из этого, считаю, что диссертационное исследование Шавровой Н.И. является актуальным для современной медицины и патологической физиологии, в частности.

Научная новизна результатов исследования, выводов и рекомендаций

Диссертанткой разработан авторский способ моделирования гиперплазии эндометрия у лабораторных грызунов. Модель имеет выгодные преимущества перед ранее разработанными способами: техника овариэктомии, уменьшающая время и травматичность операции, минимизирующая повреждения других органов и вероятность развития воспалительных послеоперационных осложнений, а также способ введения эстрогенов для быстрого удобного создания гиперплазии, верифицируемой морфологическими методами.

На указанной модели автором впервые выполнено комплексное патофизиологическое исследование процессов пролиферации и апоптоза, воспаления и активации иммунных клеток, ангиогенеза в эндометрии у лабораторных полиэстричных животных.

После исследования молекулярно-биологических проявлений гиперплазии, автором обоснованы и исследованы (в сравнении с контролем и между предложенными терапевтическими подходами) разные схемы патогенетической терапии с тремя группами препаратов. Изучены эффекты нестероидного противовоспалительного препарата, иммуномодулятора, антиэстрогенного фитопрепарата на механизмы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза и иммунных процессов при гиперплазии эндометрия. Автор решил данную задачу путем выявления иммуногистохимическим методом локализованной экспрессии маркеров рецепторов гормонов (ER, PrR), пролиферации, активации или блокирования апоптоза (Ki-67, bcl-2, CD95), ангиогенеза (VEGF) и клеток воспаления (CD138, CD4, CD8, CD20, CD56).

Впервые показан комплексный эффект нестероидных противовоспалительных препаратов при гиперплазии эндометрия, в сравнении с иммуномодуляторами и фитогормонами при фармакологической коррекции гиперплазии без атипии.

Помимо экспериментального раздела, автором изучены аналогичные молекулярно-биологические показатели при эндометриальной гиперплазии у женщин. Установлено, что воспаление сопровождает гиперплазию, при этом хронический эндометрит может иметь неполную морфологическую картину, если ориентироваться на общепринятый критерий оценки CD138+ маркера. На основании этого, автором разработаны новые диагностические подходы с применением иммуногистохимии в морфологическом диагностическом исследовании эндометрия и предложен алгоритм диагностического поиска причин гиперплазии и воспаления, а также схема терапии с учетом представления о роли не только гормонального дисбаланса, но и воспалительного процесса при данном состоянии.

Это позволяет на амбулаторном приеме персонализированно выявить роль воспаления при гиперплазии эндометрия. Технология определяет перечень доступных иммуногистохимических маркеров, протоколы их исследования и

критерии оценки, а также алгоритм ведения пациенток с гиперплазией эндометрия с учетом роли воспалительного процесса в ее патогенезе.

Полнота изложения результатов исследования в публикациях

Выявленные фундаментальные закономерности и основанные на них, предложенные к внедрению практические разработки и авторский новый способ создания модели гиперплазии эндометрия, характеризует существенная новизна, что подтверждено многочисленными публикациями в рецензируемых изданиях и выступлениями с докладами на конференциях различного уровня. По материалам диссертации Шавровой Н.И. опубликовано 14 работ: 1 монография, посвященная гиперплазии эндометрия (диссертантка написала экспериментальный раздел), 2 статьи в журналах, индексируемых в Scopus; 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК России по шифру специальности работы, 1 дополнительная статья в журнале ВАК по Акушерству и гинекологии. Также опубликованы 6 тезисов в сборниках материалов конференций (1 международная, 4 всероссийские, 1 региональная) и зарегистрирована 1 заявка на изобретение Российской Федерации по экспериментальной патофизиологической модели.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации Шавровой Н.И., основаны на достаточном количестве экспериментальных исследований, применении современных достоверных методов исследования морфологии и физиологии эндометрия у животных и человека при развитии гиперплазии, с получением количественных данных и использованием методов математического анализа и статистической обработки результатов. Достоверность обеспечивается проведенным автором серьезным аналитическим обзором современной литературы по теме исследования, знанием как общепринятых, так и новых подходов к диагностике и терапии

гиперплазии эндометрия, использованием клинических рекомендаций, всесторонним исследованием публикаций российских и зарубежных авторов по теме работы. Автор показала роль воспаления в патогенезе развития гиперплазии эндометрия и ее сопряженности с общими воспалительными и иммунными реакциями, описанными в работах ряда фундаментальных исследователей. Считаю правильным применение экспериментально-клинического дизайна в данной работе. На достоверной модели установлены структурные и молекулярные изменения эндометрия при стимуляции эстрогенами и трех схемах терапии, а на клиническом материале выявлены аналогичные молекулярно-биологические процессы, характерные для простой (неатипической) гиперплазии у женщин преимущественно репродуктивного возраста.

Эксперимент выполнен в виварии и Центре коллективного пользования «Молекулярная биология», созданном на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории, в которой диссертантка работает в должности младшего научного сотрудника Медицинского института при ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Лабораторные (патогистологические и иммуногистохимические) исследования матки крыс и эндометрия человека выполнены в отделе патоморфологии и молекулярной онкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». При этом лаборатория имеет медицинскую лицензию и выполняет диагностические исследования для университетской клиники и множества медицинских организаций региона.

Диссертант имеет большое число публикаций в области экспериментальной патофизиологии и морфологии регуляторных органов и женской репродуктивной системы, изданных на протяжении более 12 лет, что демонстрирует высокую научно-исследовательскую активность в период студенчества и работы над диссертацией при обучении в ординатуре и во время практической деятельности врачом.

Полученные автором результаты свидетельствуют об успешном решении поставленных задач, обоснованности положений, выносимых на защиту. Выводы логически связаны с полученными в работе результатами. Практические рекомендации открывают перспективы их практического применения и показывают пути дальнейших перспективных исследований.

Структура диссертации и ее содержание, оформление работы

Диссертация сформирована и оформлена по требованиям ВАК, содержит введение, главу обзора литературы, главу материалов и методов исследования, две главы с изложением непосредственно результатов исследований, полученных автором работы – одну главу экспериментального раздела, вторую главу с результатами исследования клинического материала; работа подытожена обобщением результатов, заключением, сформулированы выводы и практические рекомендации. Библиографический список литературы содержит 130 наименований работ, вышедших преимущественно в последние 10 лет. Диссертация изложена на 121 странице, проиллюстрирована 7 таблицами, 29 рисунками (автор оформила результаты в виде блок-схем, диаграмм, представила микрофотографии эндометрия).

Во введении диссертантка раскрыла актуальность работы, привела все требуемые сведения о выполненном исследовании и его результатах, сформулировала положения, выносимые на защиту, также представлены данные об апробации разработок и их публикации в профильных изданиях, представления на тематических конференциях преимущественно всероссийского уровня, подробно описан вклад автора в работу, обоснован выбор специальности согласно паспорту шифра работы.

В первой главе автором представлен аналитический обзор, посвященный вопросам этиологии и патогенеза развития различных форм гиперплазии эндометрия, способам ее моделирования в эксперименте, оценке роли воспаления, анализу существующих способов диагностики и лечения гиперплазии. Анализ современных источников мировой и отечественной

литературы позволил сформулировать и обосновать гипотезу роли воспаления в гиперплазии и возможности ее успешной коррекции, на основании которой разработан дизайн экспериментальных и клинических исследований и подобраны методики для ее проверки.

Вторая глава посвящена описанию материала и методов исследования. Согласно дизайну работа является экспериментально-клинической. Описаны подробно с возможностью воспроизведения следующие составляющие методологии: схема эксперимента и методика создания модели гиперплазии эндометрия на лабораторных грызунах, программа диагностических исследований пациенток, особенности использованных морфологических и лабораторных методов в эксперименте и в клинике, протоколы реакции иммуногистохимии с маркерами, методы математико-статистической обработки количественных данных результатов всех этапов работ.

Последующие две главы описывают результаты, полученные автором, они составляют основную часть объема диссертации и ее смысловую содержательную основу. В главе номер три описаны результаты экспериментальной работы с использованием самок лабораторных белых крыс линии Вистар после овариэктомии и введении эстрогенов. Убедительно представлено морфологическое подтверждение развития гиперплазии в авторском способе ее моделирования и динамика, выявленная после реализации схем коррекции тремя группами препаратов, включая нестероидные противовоспалительные средства, согласно задачам экспериментальной части исследования и гипотезе о роли воспаления, проходящей «красной нитью» через всю работу. Представлены гистологические препараты матки экспериментальных животных и эндометрия человека. Микрофотографии демонстрируют как структурные, так и функциональные и молекулярные изменения эндометрия при гиперплазии за счет использования иммуногистохимической методики, выявляющей экспрессию белков различных сигнальных регуляторных молекул клеточного цикла и воспаления, рецепторов в ядре и на мембране клеток, представленных как в экспериментальной модели

на животных, так и в четвертой главе клинического раздела работы. На биоматериале пациенток выполнен ретроспективный анализ данных клинического обследования и изучения патогистологического архива парафиновых блоков соскобов полости матки, полученных у женщин с гиперплазией эндометрия, проходивших лечение в университетской клинике и давших согласие на дополнительные исследования.

В пятой главе диссертантка обобщает полученные результаты и сравнивает их с данными, представленными в научных исследованиях других отечественных и зарубежных авторов, при этом анализирует результаты научной школы кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», организации, где диссертант обучалась и выполнила свою работу. При этом в данном исследовании диссертантка не только разработала способ моделирования гиперплазии, но и обосновала в эксперименте применение противовоспалительной терапии, а в клинике показала доступный способ диагностики хронического эндометрита в скрытом варианте неполной морфологической картины. В этом разделе диссертантка подвела итоги работы, обосновала и пояснила полученные результаты и логически подошла к формулировке заключения и выводов, а также практических рекомендаций исследования.

В заключении автор показывает наиболее значимые фундаментальные и практические результаты работы.

Результаты исследования завершены формулировкой пяти выводов, из которых часть представлены убедительными количественными данными, часть – качественными результатами, основанными на достоверных математических доказательствах результатов экспериментальных и клинических разделов работы. Выводы аргументированы автором, логично вытекают из полученных в диссертации новых результатов, они показывают, что все задачи решены и цель исследования успешно достигнута.

Работа написана научным языком, способ изложения материала четкий и ясный, логичный, лаконичный. Литературные ссылки в обзоре и обобщении указывают на библиографические источники, результаты собственных исследований автора написаны последовательно, структурно, все разделы хорошо иллюстрированы. Таблицы и микрофотографии оформлены наглядно, имеют все необходимые пояснения и составляют основу убедительной интерпретации полученных автором данных. В обобщении результаты и алгоритмы, предложенные диссертанткой, проиллюстрированы блок-схемами, что делает наглядным восприятие материала и логику автора. Результаты исследования кратко, но емко изложены в автореферате, он оформлен традиционно и в полной мере отражает содержание, основные положения и выводы всей работы.

Внедрение результатов работы в практику

Имеются внедрения разработок в образовательную деятельность и медицинскую практику. Основные положения, вошедшие в диссертационное исследование, внедрены в практическую лечебную работу региональных учреждений: университетской клиники и отдела патоморфологии и молекулярной онкологии Центральной научно-исследовательской лаборатории при ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»; фундаментальные данные вошли в образовательные программы и используются в учебном процессе студентов, ординаторов, аспирантов кафедр патологической анатомии с секционным курсом, а также общей и клинической патофизиологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского».

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Автором разработан способ моделирования гиперплазии эндометрия у крыс с новой техникой овариэктомии и последующем трансдермальным введением эстрогенов с убедительной патогистологической верификацией.

Ценность способа связана с возможностью повторного оперативного вмешательства и взятия биоптата у одной и той же особи в процессе исследования на разных этапах любых экспериментальных работ при исследовании репродуктивной системы грызунов (не только при гиперплазии эндометрия).

Автор показала роль воспаления в развитии неатипической железистой гиперплазии эндометрия и сопутствующие патофизиологические изменения и процессы, доступные диагностике и коррекции с учетом этиологических факторов. В связи с чем, пациенткам с признаками гиперплазии эндометрия (аномальные маточные кровотечения с верификацией на УЗИ и патогистологическим подтверждением) рекомендовано исследование методом ИГХ маркеров воспаления и рецепторов гормонов для подбора успешной патогенетически обоснованной персонализированной терапии. Поскольку метод позволяет выявить активность воспаления и его направленность – преимущественно альтеративно-экссудативную или аутоиммунную с преобладанием продуктивной тканевой клеточной воспалительной реакции.

Замечания по диссертации

При общей положительной оценке диссертационной работы Шавровой Н.И., к автору есть ряд замечаний и вопросов по содержанию и оформлению диссертации. В тексте работы встречаются единичные опечатки и несогласованные окончания, в обсуждении встречаются стилистические недоработки. Эти погрешности немногочисленны и не носят принципиального характера, указанные недостатки не умаляют ценности и научной значимости проведенного исследования.

При прочтении работы возник ряд вопросов:

1. По Вашему мнению, в подобных экспериментальных работах возможна ли полноценная экстраполяция данных на человека и какие вы

выявили ограничения исследований патофизиологии эндометрия на животных?

2. В третьем положении, вынесенном на защиту, Вы указываете, что воспаление как фон для ГЭ имеет важное патогенетическое значение в ее развитии и должно быть учтено в клинической работе? Сформулируйте, какое патогенетическое значение имеет воспаление при гиперплазии эндометрия?

3. В своей работе Вы оценивали только состояние рецепторов к эстрогенам и прогестерону. Насколько можно делать выводы о гормональном дисбалансе только по состоянию рецепторов, без определения уровня гормонов?

Заключение о соответствии диссертации требованиям, установленным Положением о присуждении ученых степеней

Диссертационная работа Шавровой Надежды Игоревны на тему «Разработка новых патогенетически обоснованных диагностических и лечебных подходов при гиперплазии эндометрия (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, представляет собой законченное научное исследование, являющееся актуальной, самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой поставлена и успешно решена важная для патофизиологии задача изучения роли воспаления в механизмах развития гиперплазии эндометрия.

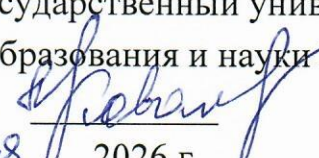
Заключение

Диссертация Шавровой Надежды Игоревны на тему «Разработка новых патогенетически обоснованных диагностических и лечебных подходов при гиперплазии эндометрия (экспериментально-клиническое исследование)», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной

научно-практической задачи изучения роли воспаления в механизмах развития гиперплазии эндометрия.

По своей актуальности, научной новизне, практическому значению, глубине и объему проведенных исследований, а также достоверности полученных результатов диссертация Шавровой Надежды Игоревны соответствует п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г №842 (в действующей редакции), предъявляемым к кандидатским диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.3. Патологическая физиология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой
патофизиологии и общей патологии бюджетного учреждения высшего
образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»,
Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного
округа – Югры  Коваленко Людмила Васильевна
«22» мая 2026 г.

Подпись Коваленко Людмилы Васильевны удостоверяю:

Ученый секретарь Ученого совета бюджетного учреждения высшего
образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры
«Сургутский государственный университет»,
доктор биологических наук, доцент  Козлова Виктория Викторовна

Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского
автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»
Департамента образования и науки Ханты-Мансийского автономного округа
– Югры (БУ ВО «СурГУ»). Адрес: 628412, Ханты-Мансийский автономный
округ – Югра, г. Сургут, пр. Ленина, д. 1, Телефон: +7 (3462) 76-29-00, E-
mail: secretar@surgu.ru, Официальный сайт <https://www.surgu.ru/index>

22.05.2026 г.