

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, Толибовой Гулрухсор Хайбуллоевны на диссертационную работу Муллиной Ирины Александровны на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Актуальность темы выполненной диссертации

Гиперпластические процессы в эндометрии женщин репродуктивного возраста формируют актуальность данной патологии в аспекте высокой частоты верификации, сложности клинической дифференциальной диагностики, значимого негативного влияния не только на качество жизни женщины в целом, но и на реализацию репродуктивного потенциала. Рецидивирующая гиперплазия эндометрия является крайне весомым фактором риска злокачественной трансформации эндометрия. Учитывая сложность и многогранность данной проблемы, несмотря на многочисленные исследования, до сих пор отсутствуют четкие критерии верификации данной патологии.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Муллиной Ирины Александровны на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте», направленное на повышение эффективности прогнозирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста, является чрезвычайно актуальным.

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

Степень обоснованности научных положений подтверждается грамотным дизайном, состоящим из 2 этапов. Для решения поставленных

задач автором проведён ретроспективный анализ данных из первичной медицинской документации (n=255) с выявлением клиничко-анамнестических факторов риска рецидивирующего течения гиперплазии без атипии. Перспективный этап (n=132) заключался в клиническом, морфологическом (гистологическое и иммуногистохимическое исследование) и молекулярно-генетическом исследовании для создания алгоритма диагностики и персонифицированного прогнозирования риска рецидивирующего течения гиперплазии без атипии.

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне с использованным широким спектром современных методов исследования, включая клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические и молекулярно-генетические. Иммуногистохимическое исследование проведено с применением комбинации антител к ER, PR, CD138, Vcl-2, Ki-67, p53, PTEN, что позволило изучить патогенетические механизмы рецидивирования гиперплазии эндометрия. Методы исследования корректны и современны.

По совокупности клиничко-морфологического исследования разработаны математические модели прогнозирования риска рецидива гиперплазии эндометрия без атипии с высокой чувствительностью и специфичностью.

Результаты проведенного исследования позволили автору сформулировать и обосновать положения, выносимые на защиту, что соответствует поставленным задачам. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных данных и имеют важное значение для практического здравоохранения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки.

Диссертационная работа Муллиной И.А. выполнена в рамках направления научно-исследовательской работы кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии МИ РУДН «Репродуктивное здоровье населения Московского мегаполиса и пути его улучшения в

современных экологических и социально-экономических условиях» (номер гос. регистрации 01.9.70 007346, шифр темы 317712).

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Диссертационная работа посвящена актуальной проблеме современной гинекологии – прогнозированию и профилактике рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Автором получены новые научные данные, углубляющие понимание патогенетических механизмов рецидивирования гиперплазии эндометрия и открывающие перспективы для персонифицированного подхода к ведению пациенток.

Впервые установлена взаимосвязь между комплексом клиничко-анамнестических, гистологических и иммуногистохимических параметров, влияющих на развитие рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Выявленные факторы риска, такие как недостаточность витамина D, артериальная гипертензия, ожирение и особенности гистероскопической картины, позволяют стратифицировать пациенток по степени риска рецидива и индивидуализировать тактику ведения.

Научную ценность представляют полученные автором данные о роли хронического воспаления в эндометрии и нарушении пролиферативно-апоптотического контроля в реализации риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии. Верифицированные иммуногистохимические маркеры (CD138, Ki67, p53, PTEN) не только расширяют представления о патогенезе заболевания, но и служат потенциальными предикторами его рецидивирования.

Впервые разработаны математические модели прогнозирования риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии на основании клиничко-анамнестических (Модель 1) и иммуногистохимических (Модель 2) параметров. Высокая чувствительность и специфичность данных моделей

открывает перспективы для их внедрения в клиническую практику с целью персонализации тактики ведения пациенток.

Автором научно обоснован комплексный предиктивный подход к ведению пациенток с рецидивом гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте, предусматривающий их стратификацию на группы риска, углубленное обследование и прогнозирование персонального риска рецидива. Предложенная модификация алгоритма ведения пациенток имеет важное практическое значение для снижения частоты рецидивов заболевания.

Таким образом, диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной, а полученные результаты и выводы вносят существенный вклад в развитие фундаментальных представлений о механизмах рецидивирования гиперплазии эндометрия и открывают новые возможности для совершенствования персонализированной тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с гиперплазии эндометрий.

Значимость полученных результатов для науки и практики.

Результаты диссертационного исследования имеют значимость, как для фундаментальной науки, так и для практического здравоохранения.

В научном плане работа вносит существенный вклад в понимание патогенетических механизмов рецидивирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Установленная роль персистенции хронического воспаления в эндометрии и нарушений пролиферативно-апоптотического контроля открывает новые перспективы для дальнейших исследований в данном направлении. Изученные иммуногистохимические маркеры (CD138, Ki67, p53, PTEN) могут служить основой для разработки новых диагностических и прогностических панелей.

Полученные данные о клиничко-анамнестических и иммуногистохимических предикторах риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии имеют важное практическое значение для стратификации пациенток и персонализации тактики их ведения.

Разработанные автором математические модели прогнозирования риска рецидивов обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что делает их ценным инструментом для клинического применения.

Предложенный автором комплексный предиктивный подход к ведению пациенток с рецидивом гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте и модификация алгоритма их ведения имеют значимость для практического здравоохранения. Внедрение этих разработок в клиническую практику позволит индивидуализировать тактику ведения пациенток, оптимизировать диагностические и лечебные мероприятия, что в конечном итоге будет способствовать снижению частоты рецидивов заболевания и улучшению репродуктивного здоровья женщин.

Практическую ценность представляют сформулированные автором рекомендации по персонифицированной тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии, включающие стратификацию риска, особенности терапии и модификацию образа жизни. Внедрение данных рекомендаций в работу клинической практике позволит повысить эффективность профилактики и лечения рецидивирующей гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Таким образом, результаты диссертационного исследования имеют значимость как для дальнейшего развития фундаментальных представлений о механизмах рецидивирования гиперплазии эндометрия, так и для совершенствования персонифицированных подходов к диагностике, прогнозированию и профилактике рецидивов данной патологии в практическом здравоохранении.

Оценка содержания работы.

Диссертация выполнена в традиционном стиле в виде монографии, изложена на 135 страниц, включает все необходимые разделы (введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, изложение и обоснование результатов исследования, выводы, практические рекомендации и библиографию). Текст диссертации

проиллюстрирован 22 таблицами и 32 рисунками, библиография включает 27 российских и 173 зарубежные публикации. Работа написана грамотным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы.

Во введении автор аргументирует актуальность темы исследования, степень ее разработанности, цели и задачи, научную новизну работы, ее теоретическую и практическую значимость для современной гинекологии, методологию и методы исследования. Отражены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов работы, внедрение результатов исследования и личный вклад автора.

Глава 1 «Обзор литературы» подробно изложен анализ мировой литературы, современные представления о гиперплазии эндометрия, ее классификационные особенности, этиологические факторы и патогенетические механизмы развития рецидивирующей формы без атипии. Автор подробно анализирует существующие подходы к диагностике, тактике ведения пациенток, профилактические мероприятия при данном заболевании и перспективные направления дальнейших исследований.

Глава 2 «Материалы и методы исследования» содержит детальное описание дизайна исследования, обоснование критериев включения и исключения, характеристику использованных материалов и методов, а также описание применяемых статистических методов обработки данных.

Глава 3 «Медико-социальная характеристика и клинико-лабораторные данные женщин репродуктивного возраста с эндометриальной гиперплазией без атипии». В данной главе автор приводит результаты комплексного анализа медико-социальных характеристик, особенностей репродуктивного здоровья, клинико-anamнестических и лабораторных показателей женщин репродуктивного возраста с эндометриальной гиперплазией без атипии. Глава проиллюстрирована 9 рисунками, 11 таблицами. На основании расчета

отношения шансов выявлены наиболее значимые клинико-anamнестические факторы риска рецидива гиперплазии эндометрия.

Глава 4 «Результаты морфологического, иммуногистохимических и молекулярно-генетических исследований эндометрия пациенток изучаемой когорты» посвящена результатам комплексного морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования эндометрия обследованных пациенток. Глава проиллюстрирована 5 диаграммами, 9 гистологическими и иммуногистохимическими микрофотографиями высокого качества. В 2 таблицах подробно представлена оценка экспрессии рецепторного профиля, экспрессия пролиферативных маркеров и апоптотической активности в биоптатах эндометрия. Автор верифицирует значимые различия в экспрессии стероидных рецепторов, маркеров пролиферативной активности, апоптоза и воспалительного процесса у пациенток с рецидивами гиперплазии эндометрия без атипии по сравнению с пациентками без рецидивов. Результаты генетического исследования и схема патогенеза рецидивирующего течения гиперплазии эндометрия завершает данную главу.

Глава 5 «Научное обоснование прогнозирования риска рецидивирования и алгоритм дифференцированного выбора тактики ведения пациенток с рецидивирующим течением эндометриальной гиперплазии без атипии у пациенток репродуктивного возраста» данная глава представляет собой совокупность полученных результатов исследования, глава проиллюстрирована информативными 6 таблицами и 6 рисунками. Автор научно обосновывает разработанный подход к прогнозированию риска рецидивирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста и предлагает оригинальный алгоритм персонализированного выбора тактики ведения таких пациенток. Главу завершает разработанный алгоритм персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.

Глава 6 «Обсуждение результатов исследования» представляет собой развернутое обсуждение полученных результатов, в котором автор обобщает и интегрирует данные предыдущих глав, излагает собственную интерпретацию результатов в контексте современных научных представлений. Глава написана в полемическом ключе, демонстрируя способность автора к критическому анализу и концептуальному осмыслению проблемы.

Автор демонстрирует способность к постановке и решению актуальных научных задач, глубокому анализу и интерпретации полученных результатов. Работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость для совершенствования персонафицированных подходов к прогнозированию и профилактике рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%. Научные выводы, положения и практические рекомендации сформулированы автором лично.

Автором лично проанализированы клинические, лабораторные и инструментальные данные 387 пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии, включая ретроспективный анализ медицинской документации 255 женщин и проспективное обследование 132 пациенток. Особое внимание уделено 95 пациенткам с рецидивирующей гиперплазией эндометрия без атипии, которым проведено углубленное обследование, включая определение уровня витамина D, гистероскопию с биопсией эндометрия. Из них 45 пациенткам проведено иммуногистохимическое исследование с применением моноклональных антител к ER, PR, CD138, Vcl-2, Ki-67, p53, PTEN. Существенно расширены и углублены имеющиеся сведения о роли персистенции низкоинтенсивного воспаления и нарушений пролиферативно-апоптотического контроля в

патогенезе рецидивирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

По материалам диссертации опубликовано 25 обзорных и оригинальных статей в российских и зарубежных журналах, в том числе 15 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РUDH, 10 – в журналах, индексируемых в базах Scopus и/или Web of Science. Автореферат полностью отражает основные положения диссертации. Замечаний по его оформлению нет.

Диссертационная работа Муллиной И.А. соответствует высокому уровню. Исследование аргументировано и логически завершено. Достоверность результатов, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций не вызывает сомнения. Принципиальных замечаний по работе нет.

Вопросы в порядке дискуссии:

1. Какие значимые факторы могли детерминировать формирование множественных микрополипов эндометрия?
2. С чем Вы связываете снижение экспрессии прогестероновых рецепторов в стромальном компоненте эндометрия?

Заключение.

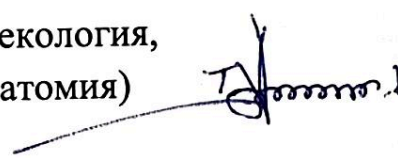
Диссертационная работа Муллиной Ирины Александровны на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте» является завершенной научно-квалификационной исследовательской работой, содержащей новое решение научной задачи, актуальной для акушерства и гинекологии и патологической анатомии – повышение эффективности прогнозирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста и соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4.

Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия в соответствии с пунктом 2.2 раздела II Положения о порядке присуждения ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденный протоколом Ученого совета РУДН УС-1 от 22 января 2024 г., а её автор Муллина Ирина Александровна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология, 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

Заведующий отделом патоморфологии
 Заведующий патологоанатомическим отделением
 ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»
 доктор медицинских наук
 (3.1.4 – акушерство и гинекология,
 3.3.2 – патологическая анатомия)

Толибова

 Гулрухсор Хайбуллоевна

Подпись д.м.н., заведующего отделом патоморфологии, заведующего патологоанатомическим отделением Г.Х. Толибовой «заверяю».

Ученый секретарь
 ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»,
 кандидат медицинских наук





Пачулия
 Ольга Владимировна

« 18 » июля 2024 года

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта»
 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3
 телефон +7 (812) 328-23-61
 адрес электронной почты: iagmail@ott.ru
 адрес сайта организации: https://ott.ru