

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора Давыдова Александра Ильгизировича 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

Диссертационная работа, посвященная прогнозированию и профилактике рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста, затрагивает одну из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. Как отмечают Sanderson et al., гиперплазия эндометрия без атипии представляет собой значимую клиническую проблему, поскольку характеризуется высокой частотой рецидивов и потенциальным риском прогрессирования в более тяжелые формы, вплоть до рака эндометрия.

Особую значимость данная проблема приобретает для женщин репродуктивного возраста, поскольку рецидивирующее течение заболевания негативно влияет на их репродуктивную функцию и качество жизни. Uccella et al. подчеркивают, что выбор оптимального метода лечения и профилактики рецидивов у данной категории пациенток является сложной задачей, требующей индивидуального подхода и тщательного мониторинга.

Несмотря на наличие различных методов лечения гиперплазии эндометрия без атипии, таких как гормональная терапия прогестинами, внутриматочные вмешательства и гистероскопическая резекция, частота рецидивов остается высокой. В связи с этим актуальной задачей является поиск новых эффективных стратегий профилактики рецидивов и оптимизация существующих подходов к лечению, что отмечается в работах Uccella et al. и Shiwani et al.

Важным аспектом проблемы является также прогнозирование риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии. De Rocco et al. указывают на

необходимость выявления факторов, ассоциированных с повышенным риском рецидивирования, что позволит выделять группы пациенток, нуждающихся в более интенсивном наблюдении и профилактических мероприятиях.

Представленная диссертационная работа вносит значимый вклад в решение проблемы прогнозирования и профилактики рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Полученные результаты имеют высокую практическую значимость, поскольку способствуют совершенствованию алгоритмов диагностики, лечения и профилактики данного заболевания, что в конечном итоге приведет к снижению частоты рецидивов, улучшению репродуктивных исходов и повышению качества жизни пациенток.

Исходя из вышеизложенного, диссертационное исследование 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 современным и чрезвычайно актуальным.

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

Научные положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертационной работе, обоснованы и достоверны. Исследование выполнено на репрезентативной выборке пациенток с применением современных методов научного поиска.

Автором проведено открытое когортное комбинированное исследование, включающее ретроспективный и проспективный этапы. В работе использован комплекс информативных методов исследования, включая клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием адекватных поставленным задачам критериев и методов математической статистики.

На основании анализа полученных данных автором выявлены факторы риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста и установлены патогенетические механизмы их развития. Разработаны математические модели, позволяющие прогнозировать риск рецидивов с высокой точностью.

Таким образом, обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Работа выполнена на достаточном методическом уровне, с корректным использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Полученные результаты достоверны, выводы и практические рекомендации аргументированы и логичны.

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 обладает существенной научной новизной. Автором впервые проведено комплексное исследование факторов риска и патогенетических механизмов развития рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Получены новые данные о роли персистенции низкоинтенсивного воспаления в эндометрии в реализации риска рецидивов гиперплазии. Установлено, что хроническое воспаление приводит к нарушению пролиферативно-апоптотического контроля, что проявляется увеличением экспрессии Ki67 в стромальных клетках и снижением экспрессии белков PTEN и p53 в эпителиальных клетках эндометрия.

Впервые выявлены клинико-anamнестические и иммуногистохимические предикторы риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. К ним относятся низкий уровень витамина D, артериальная гипертензия, ожирение, обнаружение при гистероскопии множественных микрополипов эндометрия, а также особенности экспрессии маркеров CD138, Ki67, PTEN и p53 в эндометрии.

Научная новизна подтверждается разработкой оригинальных математических моделей прогнозирования риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии на основе выявленных клинико-anamнестических (Модель 1) и иммуногистохимических (Модель 2) предикторов. Модели обладают высокой чувствительностью (78,9% и 95,6%) и специфичностью (82,4% и 97,7%) соответственно.

Полученные результаты существенно дополняют и расширяют современные представления о механизмах развития рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии и факторах риска их возникновения. Выявленные закономерности позволили научно обосновать персонализированный подход к ведению пациенток репродуктивного возраста с данной патологией и сформулировать конкретные практические рекомендации по прогнозированию и профилактике рецидивов.

Таким образом, диссертационная работа характеризуется несомненной научной новизной. Полученные автором результаты вносят значимый вклад в углубление фундаментальных знаний о патогенезе рецидивирующей гиперплазии эндометрия и открывают новые перспективы для совершенствования тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с этим заболеванием.

Значимость полученных результатов для науки и практики

Результаты, полученные в диссертационной работе, имеют высокую научную и практическую значимость.

Научная значимость исследования заключается в существенном расширении и углублении современных представлений о патогенезе рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Установленная автором роль персистенции низкоинтенсивного воспаления в эндометрии в нарушении пролиферативно-апоптотического контроля и реализации риска рецидивов открывает новые перспективы для дальнейших исследований в этом направлении.

Выявление клиничко-анамнестических и иммуногистохимических предикторов риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии вносит значимый вклад в понимание факторов, определяющих вероятность повторного возникновения заболевания. Полученные данные служат научной основой для разработки персонафицированных подходов к профилактике и лечению рецидивирующей гиперплазии эндометрия.

Практическая значимость работы определяется возможностью использования разработанных автором математических моделей прогнозирования риска рецидивов в клинической практике. Модель 1, основанная на клиничко-анамнестических предикторах, позволяет стратифицировать пациенток по степени риска и определять необходимость углубленного обследования. Модель 2, учитывающая иммуногистохимические маркеры, дает возможность с высокой точностью прогнозировать вероятность развития рецидива у конкретной пациентки. Внедрение этих моделей в практическое здравоохранение позволит оптимизировать тактику ведения пациенток и повысить эффективность профилактических мероприятий.

Сформулированные автором практические рекомендации по персонафицированному подходу к ведению пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии, включающие применение прогностических моделей, подбор терапии и коррекцию модифицируемых факторов риска, имеют высокую практическую ценность. Их внедрение в клиническую практику будет способствовать снижению частоты рецидивов заболевания, улучшению репродуктивных исходов и качества жизни пациенток.

Таким образом, результаты диссертационного исследования обладают несомненной научной и практической значимостью. Они вносят весомый вклад в фундаментальные представления о патогенезе и факторах риска рецидивирующей гиперплазии эндометрия, а также открывают новые возможности для совершенствования персонифицированной тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с этой патологией. Полученные данные могут быть использованы в научной, педагогической и практической деятельности врачей акушеров-гинекологов.

Оценка содержания работы

Диссертационная работа представляет собой законченное научное исследование, изложенное на 135 страницах машинописного текста и включающее все необходимые разделы: введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, результаты собственных исследований, обсуждение полученных данных, выводы, практические рекомендации и список литературы. Работа хорошо структурирована, написана ясным научным языком и оформлена в соответствии с установленными требованиями.

Во введении автор обосновывает актуальность темы исследования, формулирует его цель и задачи, определяет научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы. Приводятся сведения об апробации результатов и их внедрении в практику.

Обзор литературы демонстрирует широкую эрудицию автора и его способность к критическому анализу современных научных данных по изучаемой проблеме. В нем подробно освещаются вопросы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии, обсуждаются нерешенные задачи и перспективные направления дальнейших исследований.

В главе "Материалы и методы" приводится подробная характеристика объекта исследования, обосновывается дизайн работы, описываются использованные клинические, лабораторные, инструментальные, морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические

методы. Автор корректно применяет современные методы статистической обработки данных.

Результаты собственных исследований, представленные в последующих главах, свидетельствуют о большом объеме проделанной автором работы. Выявлены клинико-anamnestические факторы риска и иммуногистохимические предикторы рецидивирования гиперплазии эндометрия без атипии, изучены особенности экспрессии стероидных рецепторов и маркеров пролиферации, апоптоза и воспаления в эндометрии. На основании полученных данных разработаны оригинальные модели прогнозирования риска рецидивов и предложен алгоритм персонализированного ведения пациенток.

В главе "Обсуждение результатов" автор проводит углубленный анализ полученных данных, сопоставляя их с результатами других исследователей. Интерпретация результатов отличается самостоятельностью и критичностью мышления, умением формулировать и аргументировать собственную позицию по изучаемому вопросу.

Выводы и практические рекомендации полностью отражают основные результаты работы и имеют большое значение для практического здравоохранения.

Список литературы включает достаточное количество современных отечественных и зарубежных источников, соответствующих теме диссертации.

В целом, диссертационная работа производит благоприятное впечатление и свидетельствует о высокой научной квалификации ее автора. Результаты исследования существенно расширяют современные представления о патогенезе и факторах риска рецидивирующей гиперплазии эндометрия и открывают новые возможности для оптимизации тактики ведения пациенток репродуктивного возраста с данной патологией. Работа имеет бесспорную научную и практическую ценность.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты.

Диссертантом лично выполнены все этапы исследования, включая разработку дизайна, набор клинического материала, проведение лабораторных и

инструментальных исследований, статистическую обработку, анализ и интерпретацию полученных данных. Степень личного участия автора в сборе, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

Наиболее значимые результаты, полученные лично автором:

1. На основании комплексного обследования когорты пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии и сравнительного анализа выявлены ключевые клинико-анамнестические факторы риска рецидивирования заболевания, такие как низкий уровень витамина D, артериальная гипертензия, ожирение, особенности гистероскопической картины.

2. Установлена патогенетическая роль персистенции низкоинтенсивного воспаления и нарушений пролиферативно-апоптотического контроля в развитии рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии. Показано, что у пациенток с рецидивами отмечается повышение экспрессии маркера воспаления CD138, увеличение пролиферативной активности (Ki-67) и снижение экспрессии белков-регуляторов апоптоза (PTEN, p53) в эндометрии.

3. Разработаны оригинальные математические модели прогнозирования риска рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста на основе выявленных клинико-анамнестических и иммуногистохимических предикторов. Модели характеризуются высокой чувствительностью и специфичностью.

4. Предложен персонифицированный подход к ведению пациенток репродуктивного возраста с гиперплазией эндометрия без атипии, включающий стратификацию на группы риска, обоснование углубленного обследования, прогноз вероятности рецидива, выбор тактики лечения и профилактических мероприятий.

По теме диссертации опубликовано 25 печатных работ, в том числе 15 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и 10 статей в журналах, индексируемых в международных базах данных Scopus и

Web of Science. Результаты исследования представлены на всероссийских и международных конференциях.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, полностью обоснованы фактическими данными, полученными автором в результате выполненных исследований. Работа является самостоятельным и оригинальным научным трудом, содержащим решение актуальной научной проблемы - разработку персонализированного подхода к прогнозированию и профилактике рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

В целом, диссертационная работа отличается несомненной научной новизной, теоретической и практической значимостью. Достоверность результатов не вызывает сомнений и подтверждается применением современных методов исследования, достаточным объемом клинического материала, корректностью статистической обработки данных. Автореферат полностью соответствует содержанию диссертации.

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 — повышение эффективности прогнозирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста, является актуальным, что 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.

профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология), профессор

**Давыдов Александр
Ильгизирович**

Подпись д.м.н., профессора Давыдова Александра Ильгизировича удостоверяю

Ученый секретарь ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), доктор медицинских наук, профессор



**Воскресенская Ольга
Николаевна**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Россия, 119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Тел. 8(499)248-53-83

rectorat@staff.sechenov.ru

«18» июля 2024г.