

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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.

Гиперплазия эндометрия без атипии является предшественником рака эндометрия и характеризуется разрастанием эндометрия вследствие нерегулируемой эстрогенной стимуляции. Прогнозирование рецидивов гиперплазии эндометрия имеет решающее значение для эффективного лечения и профилактики прогрессирования в рак эндометрия.

Исследование Iversen и Dueholm продемонстрировало, что 15% женщин с комплексной неатипической гиперплазией развивают рак эндометрия, а 7% - атипию, преимущественно в течение первого года после постановки диагноза, что подчеркивает важность тщательного наблюдения в этот период.

Прогестинотерапия остается краеугольным камнем в лечении гиперплазии эндометрия без атипии. Gallos et al. выявили, что регрессия заболевания значительно выше у пациенток, использующих внутриматочную систему с левоноргестрелом, по сравнению с пероральными прогестогенами. Однако индекс массы тела ≥ 35 был идентифицирован как сильный предиктор как неудачи регрессии, так и рецидива, что подчеркивает необходимость контроля веса у этих пациенток.

Giannella et al. в своем обзоре оценили прогностические переменные для сопутствующего рака эндометрия у пациенток с атипической гиперплазией эндометрия и пришли к выводу, что пожилой возраст, диабет, высокий ИМТ и увеличенная толщина эндометрия являются рецидивирующими факторами, связанными с наличием рака эндометрия при постановке диагноза.

Ga et al. в ретроспективном исследовании сообщили о значительной частоте рецидивов среди пациенток, достигших полной ремиссии после лечения высокими дозами ацетата медроксипрогестерона, но подчеркнули более длительную безрецидивную выживаемость у тех, кто родил после лечения.

Таким образом, тема диссертации является актуальной и значимой, поскольку она направлена на решение важной проблемы прогнозирования и профилактики рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у

женщин репродуктивного возраста, что имеет большое значение для улучшения репродуктивного здоровья и снижения риска развития рака эндометрия.

Автор диссертации сформулировал цель и задачи исследования ясно и последовательно, каждая задача логически вытекает из предыдущей и подкреплена соответствующими выводами. План исследования тщательно продуман, а материалы, методы и результаты представлены в логичной последовательности.

Научная новизна работы не подлежит сомнению. Диссертант углубил существующие представления о патогенезе гиперплазии эндометрия без атипии, установив взаимосвязь между комплексом клиничко-анамнестических, патоморфологических и иммуногистохимических параметров, влияющих на развитие рецидивов. Получены приоритетные данные о роли персистенции низкоинтенсивного воспаления в эндометрии и дефектной экспрессии пролиферативных и апоптотических белков в реализации риска рецидивов. Установлены предикторы риска рецидива и разработаны эффективные модели математического прогноза с использованием клиничко-анамнестических и иммуногистохимических предикторов, обладающие высокой чувствительностью и специфичностью.

Кроме того, в работе определены клиничко-анамнестические и иммуногистохимические предикторы рецидива гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте. Автор успешно продемонстрировал эффективность прогнозирования рецидива гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается применением современных диагностических методик и достаточным объемом проведенного исследования, что позволяет обеспечить статистически значимые положения, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. Автореферат дает четкое представление о работе в целом, использованных методах исследования, полученных результатах и выводах, а также о научно-теоретической и научно-практической ценности проведенного исследования. Существенных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертационной работы не выявлено.

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, 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.

Заместитель директора по научной работе ФГБУ «Уральский НИИ ОММ» МЗ РФ, доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология)

**Мелкозерова
Оксана Александровна**

Подпись д.м.н. Мелкозеровой Оксаны Александровны удостоверяю

Ученый секретарь ФГБУ «Уральский НИИ ОММ»
МЗ РФ, доктор медицинских наук, профессор



**Мальгина
Галина Борисовна**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства Здравоохранения Российской Федерации
Россия, 620014, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1
Тел. 8 (343) 371-00-78;
E-mail: omm@niiomm.ru;
Сайт: niiomm.ru
«08» августа 2024г.

ОТЗЫВ

профессора Кулешова Виталия Михайловича на автореферат диссертационной работы 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 диссертационного исследования обусловлена значимостью проблемы гиперплазии эндометрия (ГЭ) как предшественника рака эндометрия, требующей разработки точных прогностических моделей для эффективного клинического ведения пациенток. Как отмечают Doherty et al., около трети женщин с атипичной гиперплазией имеют сопутствующий рак эндометрия на момент диагностики, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга данной патологии.

Wise et al. продемонстрировали наличие дозозависимой связи между индексом массы тела (ИМТ) и повышенным риском ГЭ и рака эндометрия у женщин в пременопаузе, что подчеркивает важность контроля веса в снижении риска развития ГЭ. Nees et al. подчеркивают эффективность прогестиновой терапии в лечении как доброкачественной, так и атипичной ГЭ, предлагая органосохраняющий подход для молодых пациенток.

Walther-António et al. идентифицировали специфические бактериальные таксоны, ассоциированные с патологией эндометрия, предполагая, что изменения микробиома могут служить биомаркерами для ранней диагностики ГЭ. Shang et al. разработали прогностические модели, включающие возраст, ИМТ, толщину эндометрия, наличие гипертонии, диабета и уровни СА125, для дифференциации нормального эндометрия и различных типов ГЭ и рака эндометрия у женщин с аномальным маточным кровотечением, достигнув высокой чувствительности (87.5%) и специфичности (80.7%).

Несмотря на достигнутые успехи, Gültekin et al. подчеркивают необходимость поиска более надежных прогностических маркеров, выходящих за рамки только гистопатологической классификации, для прогнозирования рецидивов и перехода неатипичной гиперплазии в злокачественную форму.

Таким образом, актуальность темы диссертационного исследования не вызывает сомнений, поскольку дальнейшие исследования необходимы для уточнения прогностических моделей и интеграции новых маркеров в клинические алгоритмы ведения пациенток с гиперплазией эндометрия.

Исследование, выполненное диссертантом, сделало возможным реализацию эффективного подхода повышения эффективности прогнозирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Применяемые стандарты доказательной медицины свидетельствуют об эффективности предложенных методов ведения пациенток и прогнозирования рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Независимые друг от друга лабораторные данные обследований подверглись многофакторному анализу.

Диссертантом сформулирована принципиально научная идея, что позволило углубить научное знание о вкладе низкоинтенсивного воспаления в эндометрии в реализации риска рецидивов ГЭ. Показано, что хроническое воспаление, подтвержденное положительной экспрессией CD138, приводит к нарушению пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии, что проявляется изменениями экспрессии белков Ki67, p53 и PTEN.

На основании проведенного глубокого анализа Муллиной Ирины Александровны были разработаны две математические модели с целью дифференциации женщин, позволяющие реализовать персонализированный подход по определению тактики лечебно-профилактических мероприятий для практикующего врача с учетом оценки риска рецидива ГЭ без атипии.

Автореферат и опубликованные работы отражают научные положения и результаты диссертации. Основные результаты диссертационной работы размещены в 25 печатных работах, из которых 15 в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации, 10 работ - в иностранных изданиях, входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science.

Ценность диссертационной работы для науки и практики очевидна. Выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам и подтверждают положение, выносимые на защиту. Принципиальных замечаний и вопросов к оформлению автореферата нет.

Диссертационная работа Муллиной Ирины Александровны на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте» является завершённой 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, 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

и гинекологии лечебного факультета

ФГБОУ ВО «Новосибирский

государственный медицинский университет»

Минздрава России, доктор медицинских наук

профессор, заслуженный врач РФ



[Signature] Кулешов Виталий Михайлович

« 08 » августа 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора В.М. Кулешова заверяю:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 630091, Россия, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, 52 Тел. +7 (383) 222-32-04, Телефон: +7 (383) 222-3204, e-mail: rectorngmu@yandex.ru



ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник ОК *[Signature]*
« ____ » _____ 20 ____ г.

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы 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.

Гиперплазия эндометрия предшествует развитию рака эндометрия и характеризуется избыточным ростом эндометрия вследствие гормонального дисбаланса. Прогнозирование рецидивов гиперплазии эндометрия имеет важное значение как для преодоления отдаленных последствий, так и для профилактики рака эндометрия.

Исследование, проведенное M. Iversen (2018), показало, что у 15% пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии наблюдается прогрессия до рака эндометрия, в 7% наблюдений диагностируется гиперплазия с атипией в течение года, что подтверждается и в других научных исследованиях. Тщательное наблюдение и своевременное начатое лечение пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии являются важными аспектами профилактики рака тела матки.

Важным предиктором неудач регрессии гиперплазии эндометрия и рецидива в настоящее время рассматривается ожирение. В исследовании M.R. Wise et al. было установлено, что индекс массы тела (ИМТ) увеличивает риск рецидива заболевания с последующей неоттрансформацией до рака тела матки, что еще раз подчеркивает необходимость комплексного лечения и профилактики. Многие как отечественные, так и зарубежные авторы подчеркивают необходимость использования прогестинотерапии в лечении гиперплазии эндометрия особенно у женщин в репродуктивном периоде с целью сохранения фертильности, что отражено в Клинических рекомендациях, утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

Большинство исследований сосредоточены на изучении влияния стероидного дисбаланса в реализации гипердактилических процессов эндометрия. D.A. Gibson и коллеги доказали влияние экспрессии ЭР α при гиперплазии без атипии по сравнению с нормальным секреторным эндометрием. Не менее интересными оказались результаты исследования, проведенного Slettenn E.T. и соавторами. Прогестерон – гормон, который снижает активность пролиферативного действия эстрогена. Уровень экспрессии различных изоформ рецепторов прогестерона (ПР-А и ПР-В) в эндометриальных железах и строме, определенный при биопсии эндометрия до

начала лечения гиперпластических изменений, имеет статистически значимую связь с возможностью рецидива гиперпластических процессов эндометрия. Женщины, у которых соотношение ПР-А:ПР-В ≤ 1 до начала лечения, имеют более высокий риск рецидива (71%), чем женщины с соотношением ПР-А:ПР-В > 1 (19%).

Тема данной диссертации является важной и актуальной, направленной на решение проблемы прогнозирования и профилактики рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста, что имеет большое значение для улучшения репродуктивного здоровья и снижения риска развития рака эндометрия.

Автор диссертации четко и последовательно сформулировал цель и задачи исследования, причем каждая задача логически вытекает из предыдущей и подкреплена соответствующими выводами. План исследования тщательно продуман, а материалы, методы и результаты представлены в логичной последовательности.

Научная новизна работы не подлежит сомнению. Диссертант сформулировал принципиально научную идею, что позволило углубить научное знание о вкладе низкоинтенсивного воспаления в эндометрии в реализации риска рецидивов ГЭ. Показано, что хроническое воспаление, подтвержденное положительной экспрессией CD138, приводит к нарушению пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии, что проявляется изменениями экспрессии белков Ki67, p53 и PTEN. Также на основании клинико-anamnestических и иммуногистохимических предикторов были представлены математические модели прогнозирования риска рецидива гиперплазии эндометрия с высокой чувствительностью и специфичностью.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается применением современных диагностических методик и достаточным объемом проведенного исследования, что позволяет обеспечить статистически значимые положения, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью отражает основные положения диссертации. Автореферат дает четкое представление о работе в целом, использованных методах исследования, полученных результатах и выводах, а также о научно-теоретической и научно-практической ценности проведенного исследования. Существенных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертационной работы не выявлено.

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

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы
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.

Прогнозирование и профилактика рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста является актуальной проблемой современной гинекологии. Данная нозология связана с высоким риском развития рака эндометрия и требует комплексного подхода, включающего стратификацию риска, медикаментозное лечение и модификацию образа жизни.

Многие исследователи отмечают связь гиперплазии эндометрия с ожирением и инсулинорезистентностью. В обзоре Кокрейна, проведенном на основе трех рандомизированных контролируемых исследований с участием 77 женщин, изучалась эффективность метформина в сравнении с мегестролом ацетатом. Несмотря на недостаточность доказательств из-за малых размеров выборки и ограничений дизайна исследований, метформин показал перспективные результаты в снижении частоты рецидивов гиперплазии.

Органосохраняющее лечение имеет решающее значение для молодых женщин, желающих в будущем реализовать репродуктивную функцию. В общенациональном опросе Японского общества акушерства и гинекологии сообщалось, что медроксипрогестерона ацетат (МПА) отдельно или в сочетании с метформином позволил достичь полной ремиссии у 78,2% пациенток. На показатели ремиссии влияли такие факторы, как гистологический тип, ИМТ и длительность лечения.

Молекулярное профилирование открывает перспективы для прогнозирования результатов лечения. Исследования показали, что дефицит системы репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-d) связан с более высокой частотой рецидивов после лечения по сравнению с неспецифическим молекулярным профилем (NSMP). Мутации PTEN и PIK3CA также коррелируют с более низкими показателями ответа на терапию прогестинами.

Модификация образа жизни, направленная на снижение веса, является важным дополнением к медикаментозной терапии, учитывая прочную связь между ожирением и гиперплазией эндометрия. Уменьшение веса может улучшить гормональный баланс и снизить риск рецидива гиперплазии.

Несмотря на достигнутые успехи, остаются пробелы в понимании оптимальных стратегий ведения рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии. Необходимы более масштабные, хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения текущих результатов и изучения новых терапевтических опций.

На основании вышеизложенного следует заключить, что тема данного исследования актуальна, его результаты востребованы в клинической практике. Цель исследования: повысить эффективность прогнозирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

В целом цель и задачи исследования сформулированы четко и по существу, каждая последующая задача вытекает из предыдущей, сопровождается выводами. Дизайн диссертационного исследования адекватно спланирован, материал, методы, результаты логично изложены.

Научная новизна работы заключается в установлении ключевой роли персистенции низкоинтенсивного воспаления в эндометрии и недостаточности витамина D в реализации риска рецидивов гиперплазии эндометрия (ГЭ). Впервые показано, что хроническое воспаление, подтвержденное экспрессией CD138, приводит к нарушению пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии, что проявляется изменениями экспрессии белков Ki67, p53 и PTEN. Новым является вывод об отсутствии значимых мутаций генов RAS (KRAS, NRAS) и BRAF у пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии.

Разработаны математические модели прогнозирования риска рецидивов ГЭ на основе клиничко-anamнестических и иммуногистохимических предикторов, демонстрирующие высокую чувствительность и специфичность. Научно обоснованы практические рекомендации по оптимизации тактики ведения пациенток с ГЭ, включающие длительное использование прогестинов, терапию хронического эндометрита, коррекцию недостаточности витамина D, модификацию образа жизни и лечение ожирения, что позволит снизить частоту рецидивов и улучшить результаты лечения.

Достоверность результатов данной диссертационной работы подтверждена современными диагностическими методиками и объемом проведенного исследования, позволяющими обеспечить статистически значимые положения, выводы и практические рекомендации. Содержание автореферата полностью

соответствует основным положениям диссертационной работы. Автореферат дает ясное представление о работе в целом, об использованных методах исследований, их результатах и выводах, о научно-теоретической и научно—практической ценности авторского исследования. Существенных замечаний по содержанию и оформлению автореферата диссертационной работы нет.

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, 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.

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства и гинекологии
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Г.О. Гречканев

«08» августа 2024 г.

Подпись д.м.н., профессора Гречканева Г.О. «заверяю»

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ»
УПРАВЛЕНИЕ КАДРАМИ
Подпись руки Г.О. Гречканев
Старший специалист управления кадрами Е.А. Мокрова
дата

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1
Телефон: 8(831) 422-12-50, e-mail: kanc@pimunn.net