

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по науке
ГБУЗ МО МОНИИАГ
им. академика В.И. Краснопольского,
доктор медицинских наук, профессор
РАН
Зароченцева Нина Викторовна

« 18 »

2024г.



ОТЗЫВ

государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского» о научно-практической значимости диссертации 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

Проблема рецидивирующей гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии у женщин репродуктивного возраста представляет собой сложную клиническую задачу. Несмотря на значительные успехи в диагностике и лечении данного заболевания, вопросы прогнозирования и профилактики рецидивов ГЭ остаются недостаточно изученными.

Актуальность темы диссертационного исследования обусловлена необходимостью поиска новых подходов к прогнозированию и предотвращению

рецидивов ГЭ. Как показали исследования Chen et al. (2022) и Yin et al. (2022), выбор оптимального режима прогестиновой терапии играет ключевую роль в снижении частоты рецидивов. Кроме того, работы Lee et al. (2022) и Wang et al. (2019) продемонстрировали значимость таких факторов, как возраст, индекс массы тела и наличие синдрома поликистозных яичников, в прогнозировании эффективности консервативного лечения ГЭ.

Перспективным направлением является изучение молекулярных подтипов ГЭ для персонализации терапевтических подходов, о чем свидетельствуют результаты исследования Dagher et al (2020). Не менее важным аспектом является поддерживающая терапия после достижения полной регрессии, однако, как отмечают Ga et al. (2019), оптимальная продолжительность такого лечения до сих пор не определена.

Особого внимания заслуживает проблема сохранения репродуктивной функции у пациенток с ГЭ. Работа Vaugon et al. (2019) показала, что наступление беременности является протективным фактором в отношении рецидивов заболевания. В то же время, использование биомаркеров, таких как HE4 (эпидидимальный секреторный белок), может помочь в прогнозировании ответа на прогестиновую терапию у пациенток с ранними стадиями рака эндометрия, что было продемонстрировано в исследовании Behrouzi et al. (2023) Наконец, разработка прогностических моделей, подобных предложенной Veeranaraphanit et al., позволит выявлять пациенток с высоким риском рецидива ГЭ и своевременно корректировать тактику ведения.

Таким образом, диссертационная работа Муллиной И.А. 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 актуальной и современной.

Научная новизна исследования, полученных результатов и выводов.

Диссертационная работа Муллиной И.А. вносит существенный вклад в понимание механизмов развития и прогнозирования рецидивов гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии у женщин репродуктивного возраста. Впервые проведено комплексное исследование клинико-anamнестических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических факторов, ассоциированных с риском рецидивирования ГЭ.

Научная новизна работы заключается в установлении ключевой роли персистенции низкоинтенсивного воспаления в эндометрии в реализации риска рецидивов ГЭ. Показано, что хроническое воспаление, подтвержденное положительной экспрессией CD138 (синдиан 1), приводит к нарушению пролиферативно-апоптотического контроля в эндометрии, что проявляется изменениями экспрессии белков Ki67 (маркер пролиферации), p53 (проапоптотический белок) и PTEN (обеспечивает нормальное течение процессов клеточного апоптоза и свидетельствует о нарушении дифференцировки клеток).

Получены приоритетные данные о значимости витамина D в развитии рецидивов ГЭ. Впервые показано, что недостаточность витамина D (уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл) является одним из ключевых предикторов рецидивирования ГЭ наряду с артериальной гипертензией, ожирением и определенными гистероскопическими находками.

Новым является вывод об отсутствии значимых мутаций генов RAS (KRAS, NRAS) и BRAF (участвуют в передаче молекулярных сигналов при регуляции клеточного деления) у пациенток с рецидивирующей ГЭ без атипии, что дополняет представления о молекулярных механизмах заболевания.

Важным результатом работы является разработка математических моделей прогнозирования риска рецидивов ГЭ на основе клинико-anamнестических (Модель 1), чувствительность и специфичность модели составили 78,9% и 82,4% и иммуногистохимических предикторов (Модель 2), чувствительность и специфичность модели составили 95,6% и 97,7%. Предложенные модели демонстрируют высокую чувствительность и специфичность, что позволяет

использовать их в клинической практике для персонифицированного подхода к ведению пациенток с ГЭ.

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. Внедрение данных рекомендаций позволит снизить частоту рецидивов ГЭ и улучшить результаты лечения.

Таким образом, диссертационное исследование не только углубляет фундаментальные представления о патогенезе рецидивирующей ГЭ без атипии, но и предлагает новые подходы к прогнозированию и профилактике рецидивов заболевания, что имеет большое значение для практического здравоохранения.

Достоверность полученных результатов, выводов и практических рекомендаций.

Достоверность результатов, выводов и практических рекомендаций, представленных в диссертационном исследовании, обусловлена адекватным дизайном исследования, репрезентативным объемом выборки, применением современных высокоинформативных методов исследования и корректной статистической обработкой данных.

Дизайн исследования, включающий ретроспективный и проспективный этапы, позволил провести комплексный анализ факторов риска и предикторов рецидивирования гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии. Достаточный объем выборки (387 пациенток) обеспечил репрезентативность результатов и возможность их экстраполяции на генеральную совокупность.

Применение современных лабораторных и инструментальных методов исследования, включая иммуногистохимический анализ с использованием моноклональных антител и молекулярно-генетическое исследование методом

ПЦР в режиме «реального времени», обеспечило получение объективных и достоверных данных.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием адекватных методов анализа, что подтверждает достоверность выявленных закономерностей и различий между группами. Математические модели прогнозирования риска рецидивов ГЭ разработаны на основе современных методов многофакторного анализа и показали высокую чувствительность и специфичность.

Выводы диссертационного исследования логично вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Практические рекомендации обоснованы данными, полученными в ходе исследования, и имеют четкую клиническую направленность.

Апробация результатов исследования на научных конференциях и публикация основных положений диссертации в рецензируемых научных изданиях подтверждают достоверность и научную значимость полученных данных.

Таким образом, диссертационная работа отличается высокой степенью достоверности результатов, обоснованностью выводов и практических рекомендаций, что обусловлено адекватным дизайном исследования, применением современных методов анализа и корректной статистической обработкой данных.

Таким образом, материалы и методы исследования полностью соответствуют поставленным задачам и обеспечивают достоверность полученных результатов и сформулированных выводов.

Положения, выносимые на защиту, в полной мере соответствуют цели и задачам и являются научно обоснованными. Автором получены аргументированные данные и сделаны обоснованные выводы, которые согласуются с целью и задачами работы.

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).

Значимость полученных результатов для науки и практики

Диссертационное исследование, посвященное оптимизации подходов к прогнозированию и профилактике рецидивов гиперплазии эндометрия (ГЭ) без атипии у женщин репродуктивного возраста, является актуальным и своевременным, учитывая высокую распространенность данной патологии и ее потенциальную роль в развитии рака эндометрия.

Полученные результаты вносят существенный вклад в понимание патогенетических механизмов рецидивирования ГЭ и открывают новые перспективы для персонализированного подхода к ведению пациенток с данным заболеванием. Установление ключевой роли персистенции низкоинтенсивного воспаления в эндометрии и связанных с ним нарушений пролиферативно-апоптотического контроля в реализации риска рецидивов ГЭ имеет фундаментальное значение для дальнейших исследований в этой области.

Выявление новых клинико-anamnestических и иммуногистохимических предикторов рецидивирования ГЭ, таких как недостаточность витамина D, артериальная гипертензия, ожирение и определенные гистероскопические находки, а также изменения экспрессии белков Ki67, p53 и PTEN, позволяет стратифицировать пациенток по группам риска и индивидуализировать тактику их ведения.

Разработанные математические модели прогнозирования риска рецидивов ГЭ на основе клинико-анамнестических и иммуногистохимических параметров представляют собой ценный инструмент для клинической практики. Высокая чувствительность и специфичность предложенных моделей обеспечивают возможность их эффективного применения в работе врачей акушеров-гинекологов для оптимизации диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Научно обоснованные практические рекомендации, сформулированные в диссертации, включающие длительное использование прогестинов, терапию хронического эндометрита, коррекцию недостаточности витамина D, модификацию образа жизни и лечение ожирения, имеют высокую практическую значимость. Внедрение данных рекомендаций в клиническую практику позволит снизить частоту рецидивов ГЭ, улучшить репродуктивные исходы и качество жизни пациенток в 3 раза.

Таким образом, результаты диссертационного исследования не только расширяют фундаментальные представления о механизмах рецидивирования ГЭ без атипии, но и предлагают новые эффективные подходы к прогнозированию и профилактике рецидивов заболевания. Работа выполнена на высоком научно-методическом уровне и имеет несомненную практическую значимость для совершенствования стратегий ведения пациенток с ГЭ в репродуктивном возрасте.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Муллиной И.А. построена традиционно - в монографическом стиле, изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, изложения и обоснования результатов собственных исследований, заключений, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Текст работы иллюстрирован 22 таблицами и 32 рисунками. Библиография включает 200 источников, из которых 27 публикаций представлены отечественными

источниками, а 173 – иностранными. Работа написана лаконичным научным языком, имеет четкую структурную и логическую последовательность. Оформление диссертации соответствует требованиям ВАК и РУДН.

Во введении автор научно обосновывает актуальность и значимость разработанной темы прогнозирования и профилактики рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста. Подчеркивается перспективная научная новизна работы, ее теоретическое и практическое значение. Четко сформулированы цель и задачи исследования, которые соответствуют друг другу. Подробно освещены материалы и методы исследования.

В обзоре литературы (Глава 1) автор раскрывает современные представления о гиперплазии эндометрия, ее классификацию, этиологию и патогенез рецидивирующей формы без атипии. Подробно освещаются методы диагностики, тактика ведения пациенток и профилактика данного заболевания. Обзор литературы демонстрирует глубокую проработку автором изучаемой научной проблемы и его умение анализировать материал.

Глава 2 содержит подробное описание дизайна исследования, критериев включения и исключения, материалов и методов, использованных в работе, а также методов статистической обработки данных.

В главе 3 представлен анализ медико-социальных характеристик, состояния репродуктивного здоровья, клинико-анамнестических и лабораторных данных женщин репродуктивного возраста с эндометриальной гиперплазией без атипии. После расчёта отношения шансов (ОШ) были выявлены ключевые клинико-анамнестические факторы рецидива ГЭ.

Глава 4 представляет результаты морфологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования эндометрия пациенток изучаемой когорты. Выявлены отличия в экспрессии стероидных рецепторов, а также маркеров пролиферации, апоптоза и воспаления у пациенток с рецидивами гиперплазии эндометрия без атипии по сравнению с пациентками без рецидивов. Полученные результаты вносят вклад в понимание

патогенеза рецидивирующей гиперплазии эндометрия и определяют новые потенциальные предикторы риска рецидивов.

В главе 5 научно обосновывается прогнозирование риска рецидивирования гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста и предлагается алгоритм дифференцированного выбора тактики ведения таких пациенток.

Глава 6 содержит обсуждение полученных результатов, в котором обобщаются материалы предыдущих глав, излагаются авторское осмысление и интерпретация данных. Глава написана в дискуссионном стиле.

В результате прочтения диссертации формируется впечатление об авторе как о зрелом исследователе и клиницисте, демонстрирующем умение формулировать и решать актуальные научные задачи, концептуально оценивать полученные результаты. Работа имеет несомненную теоретическую и практическую значимость для совершенствования подходов к прогнозированию и профилактике рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста.

Личный вклад диссертанта и наиболее значимые результаты

Автор внес основной вклад в выбор темы диссертационной работы, непосредственно участвовал во всех этапах работы, от постановки цели и формулирования задач до обобщения результатов исследования и написания публикаций. Участие автора в сборе первичного материала — 100%, обобщении, анализе и внедрении в практику результатов работы — 90%.

Диссертационное исследование Муллиной И.А. позволило по-новому взглянуть на проблему рецидивирующей гиперплазии эндометрия без атипии у женщин репродуктивного возраста и обосновать необходимость персонализированного подхода к прогнозированию и профилактике рецидивов у данной категории пациенток. Используя сочетание клиничко-анамнестических, морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических методов исследования, были выявлены новые предикторы риска рецидивов и

разработаны высокоинформативные математические модели прогнозирования, позволяющие с высокой точностью выделять группы высокого риска. Доказано, что ключевыми механизмами развития рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии являются персистенция низкоинтенсивного воспаления, нарушение пролиферативно-апоптотического контроля и дисбаланс экспрессии стероидных рецепторов в эндометрии. Кроме того, установлена значимость клинико-анамнестических факторов, таких как недостаточность витамина D, артериальная гипертензия, ожирение и гистероскопические критерии, в прогнозировании рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии, что подчеркивает практическую значимость проведенного исследования. Предложенные автором алгоритмы персонализированного подхода к тактике ведения пациенток с гиперплазией эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте имеют высокую клиническую ценность и могут быть рекомендованы к внедрению в практическое здравоохранение.

Рекомендации по использованию результатов и выводов

Считаем целесообразным внедрение результатов научно-исследовательской работы Муллиной И.А. в практическую деятельность врачей акушеров-гинекологов. Теоретические положения, сформулированные в диссертационном исследовании, могут быть использованы в педагогической деятельности для обучения студентов медицинских ВУЗов, клинических ординаторов, а также на факультетах дополнительного профессионального образования.

Рукопись завершается выводами и практическими рекомендациями, которые соответствуют ее цели, задачам и содержанию. Положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации соответствуют полученным результатам исследования, научно обоснованы и содержат признаки новизны. Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации, полученные результаты отражены в 25 обзорных и

оригинальных статьях в российских и зарубежных журналах, в том числе 15 в журналах, рекомендованных ВАК РФ или РУДН, 10 – в журналах, индексируемых в базе Scopus.

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Таким образом, 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.

Отзыв о кандидатской диссертации Муллиной Ирины Александровны на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте» обсужден на ученом совете государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»
17 июля 2024 года, протокол № 17

Рецензенты:

Главный научный сотрудник
отделения оперативной гинекологии с
онкогинекологией и дневным стационаром
ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского
доктор медицинских наук (3.1.4. Акушерство и гинекология),
профессор
Щукина Н.А.



Руководитель патологоанатомического
отделения ГБУЗ МО МОНИИАГ
им. акад. В.И. Краснопольского
доктор медицинских наук



Барина И.В.

Подписи профессором Щукиной Натальи Алексеевны и Бариновой Ирины Владимировны под рецензией ГБУЗ МО МОНИИАГ им. акад. В.И. Краснопольского в качестве ведущей организации по диссертационной работе Муллиной И.А. на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Прогнозирование и профилактика рецидивов гиперплазии эндометрия без атипии в репродуктивном возрасте» удостоверяю

Ученый секретарь ГБУЗ
МО МОНИИАГ им. акад.
В.И. Краснопольского
доктор медицинских наук



Никольская И.Г.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии имени академика В.И. Краснопольского»
101000, г. Москва, ул. Покровка, д.22а
Тел. +7-495-625-63-17;
E-mail: mz_moniag@mosreg.ru;
Сайт: moniag.ru
«18» июля 2024г.