

-Минздрав России

УТВЕРЖДАЮ

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России)

И.о. ректора
д-р мед. наук, доцент

Е.С. Куликов

01.10.2021

Московский тракт, д. 2, г. Томск, 634050

Телефон (3822) 53 04 23;

Факс (3822) 53 33 09

e-mail: office@ssmu.ru

http://www.ssmu.ru

ОКПО 01963539 ОГРН 1027000885251

ИНН 7018013613 КПП 701701001

01.10.2021 № 9
На № _____ от _____

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической ценности диссертационной работы

Тимофеевой Юлии Сергеевны на тему

«Клиническое значение изменения экспрессии протеогликанов в эу-
и гетеротопическом эндометрии при эндометриозной болезни»
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальностям

3.1.4. Акушерство и гинекология

3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационной работы

Диссертационная работа Тимофеевой Юлии Сергеевны посвящена изучению патогенетической и прогностической значимости изменения экспрессии протеогликанов в эу- и гетеротопическом эндометрии при эндометриозной болезни. Эндометриозная болезнь поражает от 10 до 15% женщин репродуктивного возраста, нарушает репродуктивную функцию, сопровождается болевым синдромом, снижает качество жизни и требует во многих случаях как хирургического, так и медикаментозного лечения. Выбор стратегии определяется в соответствии с принятыми консенсусами, однако

по-прежнему ведение пациенток сопровождается трудностями диагностики, определения времени и объёма хирургического вмешательства, поскольку, помимо прямого хирургического риска, вмешательство может привести к снижению овариального резерва яичников, репродуктивной функции, преждевременной менопаузе.

Сегодня не существует убедительных параметров стабилизации или прогрессирования заболевания после хирургического вмешательства. В центре внимания продолжает оставаться опухолевый антиген СА-125, применяемый как для определения степени тяжести эндометриозной болезни, так и для оценки эффективности лечения. Однако его специфичность и чувствительность не являются достаточными. В связи с этим поиск новых биомаркеров эндометриозной болезни продолжается. С этой точки зрения работа Тимофеевой Ю.С., нацеленная на выявление клинико-патоморфологических корреляций между особенностями экспрессии гепарансульфатов и фермента их биodeградации гепараназы в эу- и гетеротопическом эндометрии и проявлениями болевого синдрома при прогрессировании наружного генитального эндометриоза, является, несомненно, актуальной как в фундаментальном, так и прикладном аспекте.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки

Исследование Тимофеевой Ю.С. выполнено по плану НИР в лаборатории клеточной биологии и фундаментальных основ репродукции ЦНИЛ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в рамках темы «Молекулярно-биологические маркеры прогрессирования атрофических и пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной сферы, подходы к диагностике, лечению и реабилитации», № гос. регистрации АААА-А15-115120910166-7 на 2015 – 2020 гг. и

Госзадания Министерства здравоохранения РФ на осуществление научных исследований и разработок на 2018 – 2020 гг. № 056-00141-18-00 «Роль биodeградации гепарансульфат протеогликанов внеклеточного матрикса в патогенезе опухолей яичников», а также гинекологическом отделении ГБУЗ НСО «Новосибирская областная клиническая больница» (г. Новосибирск). Исследование проведено с разрешения этического комитета ФГБОУ ВО НГМУ (протокол № 63 от 27 марта 2014 года). Диссертация основывается на оценке особенностей экспрессии гепарансульфатов и фермента их биodeградации гепараназы в эу- и гетеротопическом эндометрии. Сопоставление экспрессии протеогликанов со степенью выраженности воспалительной инфильтрации и болевого синдрома при различной локализации гетеротопического эндометрия позволяет оценить их патогенетическую и прогностическую значимость. Содержание диссертационной работы и ее основные положения полностью соответствуют паспортам специальностей 3.1.4. – акушерство и гинекология, 3.3.2. – патологическая анатомия (медицинские науки).

Новизна исследования и полученных выводов, сформулированных в диссертации

Автором впервые продемонстрировано, что уровень экспрессии коровых белков в ткани эндометриоидных гетеротопий статистически значимо превышал общую транскрипционную активность кодирующих генов перлекана и гепараназы по сравнению с эутопическим эндометрием. Впервые с помощью антител к углеводным цепям и антител к коровым белкам в эндометриоидных гетеротопиях выявлено статистически значимое увеличение содержания суммарных гепарансульфатов, что свидетельствует о важной роли гликозилированных молекул в патогенезе эндометриоидной болезни. Выраженная экспрессия гепараназы – фермента деградации гепарансульфата – в эпителии овариальных эндометриом ассоциирована с воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома; при этом экспрессия синдекана-1 (маркера хронического эндометрита) в

эпителии эндометриом не связана с экспрессией гепараназы и болевым синдромом. Впервые установлено, что относительная экспрессия гепараназы в гетеротопиях положительно коррелирует с содержанием онкомаркера СА-125 в сыворотке крови.

Автор при помощи статистических моделей показал, что наличие хронической тазовой боли статистически достоверно увеличивает вероятность двусторонней эндометриомы яичников в 5,6 раза, очагового эндометриоза яичников - в 6 раз, эндометриоза широких маточных связок - в 11,82 раза, эндометриоза брюшины малого таза – более чем в 100 раз. Автор выявил зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале, локализацией и распространённостью очагов эндометриоза. При этом специфичных для определенной стадии наружного генитального эндометриоза болевых симптомов и их комбинаций не выявлено.

Значимость полученных автором диссертации результатов для науки и практики

Работа Ю.С. Тимофеевой имеет важное фундаментальное и прикладное значение. Полученные данные о корреляции между уровнем экспрессии гликозилированных молекул внеклеточного матрикса и фермента гепараназы в гетеротопическом эндометрии с выраженностью воспалительно-клеточной инфильтрации, локализацией эндометриоидных гетеротопий и степенью выраженности болевого синдрома расширяют представления о патогенезе эндометриоидной болезни. В работе показано, что повышение содержания мРНК гепараназы наблюдается как при эндометриоме, так и при опухоли яичника; принципиальным отличием эндометриоидных гетеротопий от опухоли яичника является отсутствие отрицательной корреляции между экспрессией синдекана-1 и гепараназы в эпителии эндометриомы.

Практическая значимость работы заключается в обосновании целесообразности оценки болевого синдрома с использованием визуальной аналоговой шкалы при обследовании пациенток с подозрением на

эндометриоидную болезнь. Автором установлено, что по мере увеличения стадии наружного генитального эндометриоза болевой синдром прогрессирует с присоединением новой болевой симптоматики и нарастанием степени интенсивности болевых ощущений, т.е. следует расширять показания к лапароскопии с целью подтверждения или исключения эндометриоидной болезни у женщин репродуктивного возраста, страдающих диспареунией и хронической тазовой болью. Статистически доказано, что диспареуния (наличие и интенсивность) является значимой независимой переменной для диагностики эндометриоза брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, что важно для планирования обследования и лечения. При выборе хирургической тактики и периоперационного сопровождения целесообразно учитывать проявления болевого синдрома и уровень СА-125 в образцах крови, поскольку установлено, что уровень СА-125 в сыворотке крови коррелирует с уровнем экспрессии гепараназы в очагах наружного эндометриоза, а значит и со степенью распространённости процесса.

Высокая экспрессия гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях может быть одним из факторов прогрессирования эндометриоидной болезни. Изучение особенностей межклеточного матрикса соединительной ткани и эпителия эндометрия женщин с эндометриоидной болезнью, в т.ч. с бесплодием, позволяет выработать дифференциально-диагностические критерии выбора тактики ведения пациенток.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Научные положения и выводы диссертационной работы Тимофеевой Ю.С. представляют интерес для широкого круга специалистов не только в области акушерства и гинекологии, патологической анатомии, но и в смежных областях науки – клеточной биологии, патофизиологии. Материалы диссертации могут использоваться в образовательном процессе для обучения студентов врачебных и медико-биологических специальностей, в подготовке врачей-ординаторов, а также представлять интерес для научных организаций,

занимающихся фундаментальными и прикладными исследованиями по близким тематическим направлениям.

Обоснованность и достоверность полученных результатов и сформулированных выводов

Сформулированные автором задачи выполнены в полном объеме, цель достигнута. Достоверность полученных результатов подтверждается продуманным алгоритмом работы и достаточным объемом выборочных данных, использованием современных методологических подходов и методов, корректных критериев статистической обработки. Выносимые на защиту положения в полной мере подтверждаются полученными результатами.

Диссертационная работа Тимофеевой Ю.С. имеет классическую структуру и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка цитируемой литературы (всего 222 источника). Текст изложен на 149 страницах, иллюстрирован 20 таблицами и 23 рисунками.

Во введении автор приводит сведения, обосновывающие актуальность данного исследования, формулирует цель и задачи, а также положения, выносимые на защиту; отмечает научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы.

В литературном обзоре автором проанализирован обширный материал, касающийся современных представлений об эндометриоидной болезни. Особое внимание уделено теории патоморфогенеза и базиса болевого синдрома. В главе 2 представлена характеристика клинического материала, включая критерии отбора пациенток. Здесь же представлено развернутое описание молекулярно-биологического и иммуногистохимического исследования, методов статистической обработки. Глава 3 содержит описание результатов собственных исследований и включает 5 разделов.

Первый из них посвящен клинической характеристике пациенток с наружным генитальным эндометриозом I–III стадий. Во втором разделе автор анализирует клинические проявления болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе I–III стадий. Третий раздел отведен исследованию особенности экспрессии синдекана-1 и гепараназы в эпителии эндометриоидных кист яичников с оценкой степени выраженности воспалительной инфильтрации и корреляции с болевым синдромом. В разделе 4 описаны результаты исследования относительной экспрессии гепарансульфатов и гепараназы в эуэндометрии и гетеротопиях по данным полимеразной цепной реакции и иммуногистохимического исследования при наружном генитальном эндометриозе III стадии. В пятом разделе автор делает заключение о вовлеченности в патоморфогенез НГЭ внеклеточных гликозилированных молекул семейства HSPGs.

В обсуждении автор подробно анализирует полученные результаты в сопоставлении с данными мировой литературы, что позволяет сформировать достаточно полное представление о проделанной работе и ориентации соискателя в проблемной области науки. В заключение соискателем подводится краткий итог проделанной работы.

Диссертация завершается 5 выводами, которые основываются на полученном фактическом материале, отражают результаты исследования и полностью соответствуют задачам.

Подтверждение опубликованных основных результатов диссертации в научной печати

Основные положения диссертации доложены на Всероссийской конференции, посвященной памяти проф. О. К. Хмельницкого «Современные подходы в клинко-морфологической диагностике и лечении заболеваний человека» (Санкт-Петербург, 2013); 14-м Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2013); 5-й Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH «Клинические и теоретические аспекты современной медицины» (Москва, 2013); 52-й Международной научной студенческой

конференции «МНСК-2014. Медицина» (Новосибирск, 2014); 25th European Students' Conference «Rethinking Medical Research» (Берлин, Германия, 2014); Semmelweis International Students Conference (Будапешт, Венгрия, 2014); 21-м Всемирном конгрессе «Достижения в онкологии» и 19-м Международном симпозиуме по молекулярной медицине (Афины, Греция, 2016); международной научной конференции «7 озер протеогликанов» (Варезе, Италия, 2017); 3-м Национальном конгрессе «Онкология репродуктивных органов» (Москва, 2018); научно-практических конференциях «Авиценна» (Новосибирск, 2014; 2019); Международном онлайн-конгрессе «Эндометриоз 2021» (Рим, Италия, 2021).

Личный вклад Тимофеевой Ю.С. в выполнение диссертационной работы не вызывает сомнений.

Автореферат полностью отражает содержание основных разделов диссертации и полученные собственные результаты. В нем отражены актуальность, цель и задачи, основные положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость, выводы работы. Принципиальных замечаний, снижающих ценность представленного диссертационного исследования, нет.

Заключение

Диссертационная работа Тимофеевой Юлии Сергеевны «Клиническое значение изменения экспрессии протеогликанов в эу- и гетеротопическом эндометрии при эндометриозной болезни», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. – акушерство и гинекология, 3.3.2. – патологическая анатомия, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по оценке патогенетической и прогностической значимости изменения экспрессии протеогликанов в эу- и гетеротопическом эндометрии при эндометриозной болезни. Диссертация полностью отвечает критериям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года «О порядке присуждения ученых степеней» (с изменениями в

соответствии с Постановлением Правительства Российской Федерации № 335 от 21 апреля 2016 года, № 748 от 2 августа 2016 года, № 650 от 29 мая 2017 года, № 1024 от 28 августа 2017 года, № 1168 от 1 октября 2018 года «О внесении изменений в Положение о присуждении ученых степеней»), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а её автор заслуживает присуждения искомой учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. – акушерство и гинекология, 3.3.2. – патологическая анатомия.

Отзыв заслушан, обсужден и одобрен на совместном заседании кафедр акушерства и гинекологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирского государственного медицинского университета» Минздрава России (протокол № 3 от 28.09. 2021 г.).

Заведующая кафедрой акушерства
и гинекологии ФГБОУ ВО «Сибирского
государственного медицинского
университета» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
доцент по специальности
«Акушерство и гинекология»



Куценко Ирина Георгиевна

Заведующий кафедрой патологической
анатомии ФГБОУ ВО «Сибирского
государственного медицинского
университета» Минздрава России,
доктор медицинских наук,
профессор




Завьялова Марина Викторовна

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2. Тел. 8(3822)53-04-23.
E-mail: office@ssmu.ru

Дата 01.10.2021