

## ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, доцента Макаренко Татьяны Александровны  
на диссертацию Тимофеевой Юлии Сергеевны

«Клиническое значение изменения экспрессии протеогликанов в эу- и  
гетеротопическом эндометрии при эндометриозной болезни»,  
представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских  
наук по специальностям

3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия

**Актуальность исследования.** В настоящее время несмотря на большое количество серьезных разноплановых исследований по проблеме эндометриоза с использованием множества высокотехнологичных методов, в том числе молекулярных, генетических и биохимических, эта патология остается не только серьезной медицинской, но социально-экономической проблемой. Частота генитального эндометриоза у женщин репродуктивного возраста по данным различных источников колеблется от 7 до 60%. В течение последнего десятилетия отмечено возрастание частоты данной патологии среди оперированных пациенток гинекологических отделений, составляя от 12 до 30 %. Важнейшая клиническая особенность генитального эндометриоза – высокая частота бесплодия, которая в 3-4 раза превышает частоту бесплодия в общей популяции.

Почти у 10 – 15 % женщин эстроген-зависимые гетеротопические очаги эндометрия способны имплантироваться в ткани различных органов, иногда локализующихся далеко за пределами слизистой оболочки матки, что сравнимо с процессом «метастазирования» при опухолевых заболеваниях. Ежегодно выходят многочисленные статьи и обзоры, посвященные изучению патогенетических механизмов, диагностике и лечению эндометриоза, однако все авторы сходятся во мнении, что «необходимы дальнейшие исследования».

Частые спутники эндометриоза: синдром хронической тазовой боли, нарушение репродуктивной функции, склонность к рецидивам и хронизации

процесса существенно снижают качество жизни пациенток и ухудшают их социальную адаптацию. Эндометриоидные гетеротопии со спаечным процессом расцениваются как непосредственный источник эндометриоз-ассоциированной боли. Однако существует лишь слабая корреляция между стадией эндометриоза (определяемой клинически и интраоперационно) и тяжестью болевого синдрома. Известно, что эндометриоз-ассоциированная хроническая боль обусловлена развитием индуцированного циклическими кровотечениями воспаления в гетеротопиях и перифокальных тканях брюшной полости, и воспаление приводит к активации чувствительных нервных окончаний и ноцицептивных проводящих путей. По современным представлениям, в патогенезе болевого синдрома при эндометриозе участвуют воспаление, нейроангиогенез, нейрогенное воспаление, периферическая, центральная и межорганная чувствительность.

Хирургическое удаление очагов эндометриоза у 20–28% пациенток не обеспечивает купирование болевого синдрома, что доказывает вовлечение дополнительных механизмов [Trapero C., Martín-Satué M., 2020].

С позиций патологической анатомии, анализ современных опубликованных научных работ позволяет сконцентрировать внимание на микроокружении эндометриоидных гетеротопий, во многом определяющимся экстрацеллюлярным матриксом и наличием в нем крупных белково-углеводных молекул - протеогликанов.

В связи с этим актуальность исследования Ю.С. Тимофеевой не вызывает сомнений. Автором диссертации поставлена цель: изучить проявления болевого синдрома при прогрессировании наружного генитального эндометриоза и определить характер экспрессии гепарансульфатов в эу- и гетеротопическом эндометрии при наружном генитальном эндометриозе III-й стадии.

**Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Несмотря на многочисленные исследования, патогенез эндометриоза и механизм формирования гетеротопий за пределами слизистой оболочки матки до конца не изучены. Новым аспектом выполненного Ю.С. Тимофеевой исследования

является определение характера экспрессии гепарансульфатов в эу- и гетеротопическом эндометрии при наружном генитальном эндометриозе и выявление взаимосвязи между болевым синдромом и экспрессией протеогликанов.

Диссертация Ю.С. Тимофеевой выполнена на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии (Государственная Новосибирская Областная Клиническая больница) и в Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета. Автором было проведено комплексное клиническое и патоморфологическое исследование на современном научном уровне в соответствии с принципами проведения медицинских исследований, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Результаты и выводы проведенного комплексного клинко-патоморфологического исследования базируются на современной качественной статистической обработке полученных данных. Выводы отвечают поставленным цели и задачам диссертационного исследования.

**Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации.** Основные положения и выводы диссертации Тимофеевой Ю.С. основаны на результатах собственных исследований, выполненных на достаточном объеме клинического и операционного материала: обследовано 92 пациентки с наружным генитальным эндометриозом и 90 женщин без данной патологии, группы исследования были сопоставимы по возрасту. Концепция исследования основывается на изучении особенностей болевого синдрома у пациенток с различными стадиями патологического процесса, а также его корреляции с экспрессией ряда гепарансульфатов в операционном материале. Кроме того, у 11 пациенток проведено параллельное молекулярно-биологическое и иммуногистохимическое изучение маркеров, характеризующих структурных изменения компонентов внеклеточного матрикса эутопического эндометрия и гетеротопий. Лабораторные исследования включали в себя ПЦР-анализ содержания мРНК ряда маркеров,

характеризующих систему гепарансульфатов, а также световую микроскопию с иммуногистохимическим изучением экспрессии суммарных гепарансульфатов, белковых молекул синдекана, глипикана, перлекана и фермента гепараназы. Все результаты обработаны с помощью адекватных методов статистического анализа.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации соискателя и возможность конкретных путей их использования.** В диссертации Ю.С. Тимофеевой болевой синдром анализирован с учетом трех его составляющих: дисменореи, глубокой диспареунии и циклической или нециклической тазовой боли. К настоящему времени не удалось выделить эндометриоз-специфической боли; заболевание может протекать как бессимптомно, так и с единственным болевым симптомом различной интенсивности, а также с их сочетаниями.

Тем не менее, на основании детального статистического анализа проявлений болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом I – III стадии автором были выявлены статистически значимые различия клинических проявлений, способствующие более точной диагностике эндометриозных гетеротопий. Зависимость между субъективной оценкой болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале, локализацией и распространенностью очагов эндометриоза доказана для диспареунии при эндометриозе брюшины малого таза и крестцово-маточных связок, для хронических тазовых болей - при очаговых поражениях брюшины мочевого пузыря и яичников, а также для хронических тазовых болей при ретроцервикальном эндометриозе.

Автором исследования впервые были выявлены достоверные различия по наличию воспалительной инфильтрации ( $p = 0,0002$ ), болевому синдрому ( $p = 0,0003$ ) и более высокой экспрессии HPSE в ядрах ( $p = 0,0001$ ) и цитоплазме ( $p = 0,0354$ ) эпителия эндометриом. При этом наличие фиброза сопровождалось более высокой экспрессией HPSE стромальными подэпителиальными клетками кист ( $p = 0,0002$ ), что свидетельствует о высокой вероятности нарушения межклеточных контактов, высвобождения факторов роста и активации миграции клеток

соединительной ткани, т. е. сохранении потенциала роста.

Впервые получены приоритетные данные о том, что при эндометриозе яичников III-й стадии относительная экспрессия (по содержанию в операционных образцах эндометриоидных гетеротопий мРНК) коровых белков HSPG2/перлекана и гепараназы (HPSE) в пролиферативную фазу цикла достоверно (в 2 раза,  $p < 0,05$ ) превышает их относительную экспрессию в биоптатах эндометрия тех же пациенток. Установлена положительная корреляция между относительной экспрессией (по мРНК) гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях при эндометриозе яичников III-й стадии и содержанием онкомаркера СА125 в сыворотке крови, что представляет собой весьма интересный факт, поскольку СА125 тестируют в образцах крови. Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о высокой патогенетической и диагностической значимости изменений экстрацеллюлярного матрикса.

**Структура диссертации** Ю.С. Тимофеевой в целом соответствует высоким стандартам представления результатов научно-исследовательских работ. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, подробного описания материалов и методов, описания результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и списка литературы. Литературный обзор подготовлен с учетом самых новых публикаций в российских и зарубежных журналах, интересно обобщены теории патогенеза эндометриоидной болезни, раскрыты молекулярные механизмы формирования болевого синдрома, а также освещены современные исследования компонентов экстрацеллюлярного матрикса как необходимого компонента микроокружения в патологических очагах. Результаты собственных исследований и обсуждение представлены хорошим научным языком, грамотно и доходчиво. Выводы соответствуют поставленным цели и задачам исследования.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет. Работа заслуживает высокой оценки, ее результаты опубликованы в высокорейтинговых рецензируемых журналах, из них 4 статьи в журнале «Акушерство и

гинекология». Автор неоднократно выступала с докладами на зарубежных конференциях с участием и клиницистов, и ученых.

При изучении диссертационной работы возник вопрос:

1. Вами рекомендовано выполнение иммуногистохимического исследования гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях и при повышенной ее экспрессии целесообразно решение вопроса о назначении адъювантной супрессивной терапии. При каких локализациях эндометриоза актуальна эта рекомендация? И на сколько эта рекомендация выполнима с экономических позиций в рутинной гинекологической практике?

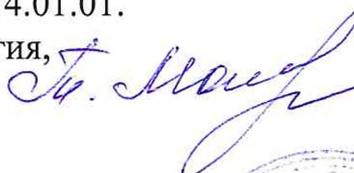
**Заключение о соответствии диссертации требованиям Положения о присуждении ученых степеней.** Диссертация представляет собой завершенное оригинальное научное исследование, соответствующее паспортам специальностей «акушерство и гинекология» и «патологическая анатомия».

Диссертационное исследование Тимофеевой Юлии Сергеевны «Клиническое значение изменения экспрессии протеогликанов в эу- и гетеротопическом эндометрии при эндометриоидной болезни», выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Маринкина Игоря Олеговича и доктора биологических наук, профессора Айдагуловой Светланы Владимировны, является самостоятельной научно-квалификационной работой, проведенной на современном научно-методическом уровне, в которой содержится решение актуальной научно-практической задачи – изучены клинкоморфологические корреляции между проявлениями болевого синдрома и особенностями экспрессии гепарансульфатов в гетеротопических очагах.

Практическая значимость работы заключается в создании регрессионной модели зависимости между субъективной оценкой болевых ощущений по визуальной аналоговой шкале и локализацией очагов эндометриоза. Это имеет значение при определении программы обследования пациенток с болью и при планировании оперативного вмешательства.

Научная работа Тимофеевой Юлии Сергеевны по актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, обоснованности научных положений и выводов, полноте публикации материалов в научных печатных изданиях соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

**Официальный оппонент**  
Заведующий кафедрой  
оперативной гинекологии  
института последипломного  
образования ФГБОУ ВО  
«Красноярский государственный  
медицинский университет  
имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»  
Минздрава РФ, доктор медицинских  
наук по специальности 14.01.01.  
Акушерство и гинекология,  
доцент

 Макаренко Татьяна Александровна

04 октября 2021 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.  
Тел. +7(391)2201395; [rector@krasgmu.ru](mailto:rector@krasgmu.ru)