

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Климачева Владимира Васильевича
на диссертацию Тимофеевой Юлии Сергеевны

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

3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия

Актуальность темы диссертационного исследования. Патогенез эндометриозной болезни, или эндометриоза, в последние годы достаточно хорошо исследован, однако методы лечения пациенток по-прежнему ограничены и включают в себя хирургическое вмешательство и/или гормонотерапию, которая имеет множество нежелательных побочных эффектов. Все более широкое распространение эндометриоза у женщин репродуктивного возраста в развитых странах приводит к снижению не только качества жизни, но и к росту первичного и вторичного бесплодия, не всегда преодолимого с помощью экстракорпорального оплодотворения. Поэтому, по консенсусу экспертов американского общества по репродуктивной медицине, «ни одна из предложенных стратегий лечения эндометриоза не привела к полному излечению и не позволила избежать рецидивов заболевания вследствие множественных системных нарушений, лежащих в основе его этиопатогенеза». В связи с этим приветствуются все новые исследования, направленные на диагностику и совершенствование методов лечения этого заболевания, в том числе создание новых классов препаратов».

Наружный генитальный эндометриоз, как наиболее часто встречающийся вариант эндометриозной болезни, характеризуется эстроген-зависимостью, тазовой болью, преимущественно прогрессирующим развитием и нарушением репродуктивной функции. В основе этиопатогенеза заболевания лежит пролиферативная активность эпителия и клеток цитогенной стромы с распространением патологических очагов с последующей персистенцией за пределами слизистой оболочки матки, что напоминает процесс метастазирования при опухолях. Механизмы адгезии эндометриозных гетеротопий определяются как свойствами самих пролифератов, так и условиями микроокружения, включающего в себя не только фибробласты, кровеносные и лимфатические капилляры, но и молекулы внеклеточного матрикса.

Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в большинстве тканей

обеспечиваются с помощью множества биологически активных соединений, среди которых видные роли играют крупные белково-углеводные молекулы – протеогликаны, представленные четырьмя различными семействами. Из них наибольшее внимание привлекают гепарансульфаты, поскольку фермент их биодegradации гепараназа принимает участие в патогенезе многих злокачественных опухолей, и уже ведутся клинические испытания нескольких антигепараназных препаратов. Кроме того, один из представителей семейства гепарансульфат протеогликанов - трансмембранный синдекан-1 (более известный как CD138) локализуется на плазматических клетках, наличие которых в эндометрии в пролиферативную фазу цикла признано самым надежным патоморфологическим маркером хронического эндометрита.

Несмотря на исследование эндометриоза при помощи полногеномных методов исследования, надежные биомаркеры для неинвазивной диагностики эндометриоза отсутствуют. В последние годы усилия исследователей по всему миру направлены на изучение генной экспрессии в эутопическом эндометрии, и различия могут быть использованы в качестве биомаркеров для малоинвазивной диагностики эндометриоза. Опубликовано несколько отечественных исследований, посвященных анализу профилей генной экспрессии в эутопическом эндометрии. По-прежнему золотым стандартом диагностики являются лапароскопия с биопсией и гистологическое подтверждение патологического процесса. Несмотря на многочисленные исследования, вопросы патоморфогенеза эндометриоза с позиции роли крупных белково-углеводных молекул внеклеточного матрикса остаются слабо изученными.

Цель диссертационного исследования Тимофеевой Юлии Сергеевны – изучить проявления болевого синдрома при прогрессировании наружного генитального эндометриоза и определить характер экспрессии гепарансульфатов в эутопическом и гетеротопическом эндометрии при наружном генитальном эндометриозе III-й стадии. Тема кандидатской диссертации актуальна, имеет современную фундаментальную базу и определенные перспективы для практического применения результатов в будущем.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации. Диссертация Ю.С. Тимофеевой выполнена на базе научных достижений сотрудников кафедры акушерства и гинекологии и Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета. Детально, с помощью визуальной

аналоговой шкалы изучен болевой синдром, характеризующийся при наружном генитальном эндометриозе набором клинических симптомов. Также проведено комплексное исследование резецированных эндометриоидных гетеротопий и эутопического эндометрия у одних и тех же пациенток, выполненное на современном научном уровне. В данной работе применен метод полимеразной цепной реакции и иммуногистохимическое исследование образцов операционного материала. В работе учтены принципы проведения медицинских исследований, изложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Для получения результатов диссертантом освоены современная приборная база, использованы реактивы ведущих фирм-производителей. Проведенное комплексное клинико-патолого-анатомическое и молекулярно-биологическое исследование отвечает поставленным цели и задачам диссертационной работы.

Достоверность и новизна полученных автором результатов. Учитывая постоянное внимание врачей и ученых к проблеме эндометриоза, проведение большого количества исследований с привлечением новейших методов и подходов, необходимо отметить, что в диссертации Ю.С. Тимофеевой поставлены цель и задачи, сосредоточенные на изучении в качестве возможных биомаркеров эндометриоза молекул, совершенно новых для клинической практики.

Автором установлено, что в эпителии капсулы эндометриом в экспрессии гепарансульфат протеогликана синдекана-1 отсутствует зависимость с экспрессией гепараназы и с болевым синдромом. Выраженная экспрессия гепараназы в эпителии овариальных эндометриом ассоциирована с воспалительно-клеточной инфильтрацией и наличием болевого синдрома, для синдекана-1 выявлена тенденция снижения. Поскольку экспрессия синдекана-1 в эпителии эндометриом снижена и не имеет корреляции с высокой экспрессией гепараназы, это принципиально отличает наружный генитальный эндометриоз от злокачественных опухолей яичников, что важно с фундаментальной точки зрения, поскольку актуальна дискуссия о злокачественном потенциале эндометриоидной болезни.

Впервые исследованы гепарансульфат протеогликанов в гетеротопических очагах нормального и патологического эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Сравнительный ИГХ-анализ содержания гепарансульфата, экспрессии коровых белков трех отдельных представителей гепарансульфат протеогликанов и фермента биodeградации углеводных цепей гепарансульфата выявил статистически значимые различия между эутопическим и гетеротопическим эндометрием. Одновременное повышение уровня экспрессии коровых белков всех исследованных

гепарансульфат протеогликанов и содержания гепарансульфата в патологических тканях свидетельствует о важной роли гликозилированных молекул в патогенезе эндометриоза яичников.

Уровень экспрессии коровых белков в ткани эндометриоидных гетеротопий выявил повышенную в 2 раза общую транскрипционную активность кодирующих генов перлекана и гепараназы по сравнению с эутопическим эндометрием ($p < 0,05$). Впервые установлено, что относительная экспрессия гепараназы в гетеротопиях положительно коррелирует с содержанием онкомаркера СА125 в сыворотке крови.

Следует отметить, что все выводы диссертации получены с помощью глубокой статистической обработки результатов. Использован широкий спектр параметрических и непараметрических методов, в том числе логистическая регрессия.

Значимость для науки и практики результатов диссертации соискателя и возможность конкретных путей их использования. На основании детального статистического анализа проявлений болевого синдрома у пациенток с наружным генитальным эндометриозом I – III стадии выявлены статистически значимые клинические проявления, способствующие более точной диагностике эндометриоидных 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. С практической точки зрения, данные, полученные Ю.С. Тимофеевой, важны для клиницистов при диагностике и принятии решения о планировании хирургического лечения.

С точки зрения изучения патоморфогенеза эндометриоидной болезни работа имеет преимущественно фундаментальное значение. При этом выявленная статистически значимая корреляция повышения гепараназы в эндометриоидных гетеротопиях и содержания онкомаркера СА125 в образцах крови свидетельствует в пользу существенной роли данного маркера как скринингового не только для злокачественных опухолей, но и для эндометриоидной болезни.

Качество оформления диссертационного исследования Ю.С. Тимофеевой в целом соответствует высоким стандартам представления результатов научно-исследовательских работ. В структуре диссертации имеются введение, литературный обзор, подробное описание материалов и методов, описание

результатов собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации и список литературы.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к диссертации нет.

При этом возникают два вопроса:

1) Почему из всего множества протеогликанов Вы выбрали именно семейство гепарансульфата?

2) Следует ли рекомендовать применение в рутинной патоморфологической практике антитела к гепарансульфатам и гепараназе?

В целом, работа Ю.С. Тимофеевой является оригинальной для подобного рода исследований, по-настоящему поисковой и заслуживает достаточно высокой оценки. В пользу этого свидетельствует большое количество статей, опубликованных по материалам исследования в рецензируемом журнале «Акушерство и гинекология» (индексируемом в базе Scopus) и других научных журналах, рекомендуемых ВАК.

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 эндометриозной болезни» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, выполненное под руководством доктора медицинских наук, профессора Маринкина Игоря Олеговича и доктора биологических наук, профессора Айдагуловой Светланы Владимировны, является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение задачи – изучен болевой синдром у пациенток с наружным генитальным эндометриозом I – III стадий и его корреляция с содержанием в ткани эндометрия и гетеротопиях ряда гепарансульфат протеогликанов внеклеточного матрикса, что имеет существенное значение для акушерства и гинекологии и патологической анатомии.

Диссертационное исследование по актуальности, методическому уровню, значимости полученных результатов, выводов и полноте их опубликования отвечает требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, и

ее автор Тимофеева Юлия Сергеевна заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям 3.1.4. Акушерство и гинекология и 3.3.2. Патологическая анатомия.

Официальный оппонент:

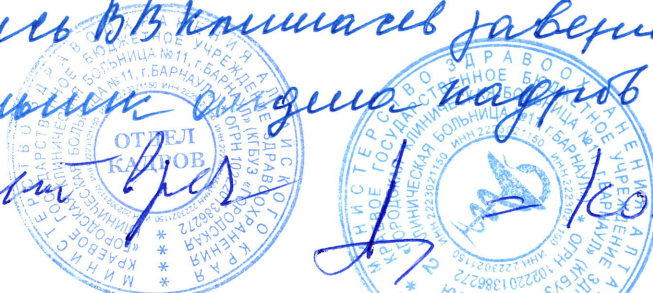
Климачев Владимир Васильевич,
доктор медицинских наук (14.01.17; 14.01.12), профессор (14.03.02),
заведующий патологоанатомическим отделением
КГБУЗ «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул»,
Главный внештатный патологоанатом
МЗ Алтайского края

30 сентября 2021 г.

Подпись

В.В. Климачев

*Будущий В.В. Климачев завершено
Материалы анкетирования ЛНПопомашин
Главный врач*



Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 11, г. Барнаул». 656050, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 51. Тел. +7(3852)40-15-44; patan@gb11-brn.ru