

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора медицинских наук, профессора Казачковой Эллы Алексеевны на диссертацию Николаевой Евгении Сергеевны «Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения», представленную на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук по специальностям:

3.2.4. Медицина труда, 3.1.4 Акушерство и гинекология

Актуальность избранной темы

Проблема гиперплазии эндометрия (ГЭ) продолжает сохранять свою актуальность. Обусловлено это неснижающейся частотой и высоким риском рецидивирования ГЭ. Кроме того, и ГЭ без атипии, и ГЭ с атипией рассматривают в качестве предшественников развития аденокарциномы эндометрия, риск развития которой при ГЭ с атипией составляет 20-50%.

Проблеме ГЭ посвящено большое количество исследований, однако целый ряд вопросов остаётся нерешённым. Так, недостаточно изученными остаются эпигенетические механизмы развития ГЭ. В частности, не исследовано влияние органических растворителей, воздействию которых подвергаются пациентки в процессе профессиональной деятельности, на клинико-морфологические характеристики ГЭ, особенности уровней провоспалительных цитокинов и профиброзных ростовых факторов в сыворотке крови у этих пациенток. В то же время известно, что органические растворители являются канцерогенами с уровнем доказанности от IIв (ксилол) до I (трихлорэтилен) по классификации МАИР. Эти промышленные токсиканты способны индуцировать системное воспаление, оксидативный стресс, эндокринную дисрегуляцию, накапливаться в жировой ткани, что существенно влияет на их токсичность. При этом ожирение является доказанным фактором риска ГЭ.

В связи с вышеизложенным, диссертационное исследование Николаевой Е.С., посвящённое выявлению предикторов ГЭ с атипией у пациенток, работающих в условиях воздействия органических растворителей, для прогнозирования развития данного заболевания, является актуальным.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность научных положений, сформулированных в диссертационном исследовании Е.С. Николаевой, не вызывает сомнений, что обусловлено четкой формулировкой цели и задач исследования, корректным дизайном. Данные подтверждаются достаточным объемом выборки, использованием современных лабораторных и инструментальных методов исследования, сертифицированных наборов реагентов, применением современной компьютерной программы для статистической обработки полученных данных.

Научные положения и выводы основаны на результатах собственных исследований, проанализированы с помощью современных и адекватных цели и задачам исследования методов статистического анализа. Практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, конкретны и доступны для применения в практике врачей акушеров-гинекологов и профпатологов.

Результаты исследования в полной мере представлены в научной литературе, автором опубликовано 7 научных работ, в том числе 1 свидетельство о регистрации базы данных и 5 статей в научных журналах и изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 4 статьи в журналах категории К1 и 1 статья в журнале категории К2, входящих в список изданий, распределённых по категориям К1, К2, К3, в том числе 3 статьи в журналах, входящих в международную реферативную базу данных и систем цитирования Scopus.

Достоверность и новизна научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность результатов исследования не вызывает сомнений, подчёркивается современной грамотной статистической обработкой полученных данных.

Впервые показано, что основным неблагоприятным фактором на рабочих местах у женщин-маляров с ГЭ является воздействие органических растворителей с превышением среднесменных и максимальных разовых ПДК в 1,2-5,0 раза.

Впервые определена частота встречаемости ГЭ с атипией и ГЭ без атипии у пациенток в постменопаузе, контактировавших с органическими растворителями. Показано, что шанс развития ГЭ с атипией при воздействии органических раствори-

телей в 3,8 раза выше, чем при отсутствии этого воздействия. При наличии ожирения у пациенток, работающих в условиях воздействия органических растворителей, частота встречаемости ГЭ с атипией статистически значимо выше, а стаж работы – статистически значимо меньше.

Впервые определены предикторы ГЭ с атипией у этих пациенток: стаж работы в условиях воздействия органических растворителей 19 лет и более, среднесменная концентрация ксилола в воздухе рабочей зоны $77,8 \pm 2,4$ мг/м³, максимальная разовая концентрация толуола $403,2 \pm 21,8$ мг/м³

Впервые установлены клинические особенности пациенток с ГЭ с атипией, работающих в условиях воздействия органических растворителей: аномальные маточные кровотечения, наличие анемии сложного генеза с синдромом перераспределения железа, частота которых увеличивается при ожирении.

Впервые показано, что при ГЭ с атипией в условиях воздействия органических растворителей статистически значимо выше уровень интерлейкина-1 β , TGF- β 1 и PDGF-AB в сыворотке крови, в то время как в отсутствие этих профессиональных факторов – лептина и адипонектина.

Определены прогностические маркёры ГЭ с атипией и впервые разработана модель прогнозирования ГЭ с атипией у лиц высокого профессионального риска (воздействие органических растворителей), включающая следующие показатели: стаж работы в условиях воздействия органических растворителей, максимальная разовая концентрация толуола в воздухе рабочей зоны, окружность талии, уровень PDGF-AB в сыворотке крови.

Теоретическая и практическая значимость результатов

Расширены представления о клинико-морфологических особенностях ГЭ в постменопаузе у пациенток, подвергавшихся воздействию органических растворителей в процессе профессиональной деятельности, об особенностях уровней провоспалительных цитокинов и профиброзных ростовых факторов в сыворотке крови, иммуногистохимических особенностях эндометрия у этих пациенток. Определены предикторы ГЭ с атипией и создана модель её прогнозирования у женщин, работающих в условиях воздействия органических растворителей. Представлены практические рекомендации по формированию групп риска ГЭ с атипией и раннему её выявлению.

Результаты исследования могут быть использованы в работе женских консультаций и гинекологических стационаров, в работе профпатологов, в педагогическом процессе на кафедрах акушерства и гинекологии, госпитальной терапии и медицинской реабилитации.

Целесообразно издание учебного пособия и монографии по материалам диссертации.

Оценка содержания диссертации, её завершённость в целом

Диссертационное исследование оформлено в традиционном стиле, изложено на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 98 источниками, из которых 32 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 22 таблиц и 3 рисунков.

Во введении обоснована актуальность и степень разработанности темы работы, сформулированы цель и задачи исследования, изложены научная новизна полученных результатов, теоретическая и практическая их значимость, методология и методы исследования, представлены положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация работы.

В первой главе диссертации представлено и проанализировано современное состояние изучаемой проблемы. Приведенный обзор является логической базой для анализа собственных данных, включает 98 источников, однако за последние 5 лет включено только 18 работ.

Во второй главе представлены санитарно-гигиеническая характеристика условий труда обследуемых лиц, дизайн исследования, характеристика больных, описаны проведенные методы клинических, лабораторных, инструментальных исследований и методы статистической обработки материала, являющиеся адекватными, достаточными и корректными. Дизайн соответствует цели и задачам исследования, выбранные автором методики исследования современны, стандартизированы, позволяют решить поставленные задачи. На основе системного подхода выполнено комплексное клинико-гигиеническое исследование. Соблюдены Российские и международные этические принципы проведения научных медицинских исследований с

участием человека.

Следует отметить, что при делении пациенток на группы и в целом в тексте диссертации целесообразно было бы использовать термины ГЭ с атипией (атипичная ГЭ) вместо «атипическая ГЭ» и ГЭ без атипии вместо «простая ГЭ» в соответствии с указаниями классификации опухолей женских репродуктивных органов ВОЗ (2020).

В третьей главе представлены результаты диссертационного исследования, включающие оценку клинико-морфологических особенностей ГЭ в сравнительном аспекте, уровней провоспалительных цитокинов и профиброзных ростовых факторов в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп. Изложены прогностические маркёры ГЭ с атипией и созданная модель прогнозирования ГЭ с атипией у лиц, работающих в условиях воздействия органических растворителей.

В разделе «**Обсуждение**» дан подробный анализ результатов собственного исследования, сопоставление полученных результатов с современными литературными данными.

В **заключении** отражены этапы выполненной научной работы, проведен анализ как уже известных, так и вновь полученных данных, при сопоставлении данных научной литературы и данных собственных исследований, представлена научная новизна и практическая значимость работы.

Выводы вытекают из основных положений диссертационной работы и логично подводят ее итоги. Ценность практических рекомендаций определяется возможностью их использования в практике акушера-гинеколога и врача профпатолога для предупреждения развития ГЭ.

В выводах и практических рекомендациях присутствуют опечатки, касающиеся стажа работы.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат отражает основные положения диссертации, выводы и практические рекомендации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Соответствие содержания диссертации паспорту научной специальности

Диссертация Николаевой Евгении Сергеевны «Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения» соответствует специальностям 3.2.4. Медицина труда, а именно пункту 1,6, и 3.1.4. Акушерство и гинекология, а именно пункту 4,6.

Имеющиеся замечания ни в коей мере не умаляют ценность диссертационной работы. В порядке научной дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. Как часто, по Вашему мнению, необходимо проводить биопсию эндометрия у женщин с ожирением, работающих в контакте с органическими растворителями?
2. Необходимо ли иммуногистохимическое исследование эндометрия для раннего выявления ГЭ с атипией?
3. Возможно ли изучение уровней PDGF-AB в сыворотке крови в реальной клинической практике? Какова стоимость исследования?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Николаевой Евгении Сергеевны на тему: «Гиперплазия эндометрия в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.2.4. Медицина труда, 3.1.4 Акушерство и гинекология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного автором исследования решена актуальная научная задача – оптимизация прогноза фенотипа ГЭ на основе определения клинических, морфологических и молекулярных характеристик в условиях воздействия органических растворителей и в зависимости от фактора ожирения, что имеет существенное значение для медицины труда и акушерства и гинекологии.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, полноте изложения и обоснованности выводов работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук, а ее автор Николаева Евгения Сергеевна

заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальностям: 3.2.4. Медицина труда, 3.1.4. Акушерство и гинекология

Официальный оппонент:

Профессор кафедры акушерства и гинекологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

доктор медицинских наук, профессор



Казачкова Элла Алексеевна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Э.А. Казачковой заверяю

Ученый секретарь

ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет"

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

доктор исторических наук



Егорова М.В.

«05» февраля 2024 г.

Почтовый адрес:

454092, Челябинская область, г. Челябинск,

Воровского ул., 64. Тел.: +7(351) 232-73-71; e-mail: kanc@chelsma.ru

